



Universidad
de Alcalá

Programa de Doctorado en Electrónica: Sistemas
Electrónicos Avanzados. Sistemas Inteligentes

**Análisis avanzado de señales de
potenciales evocados multifocales
aplicados al diagnóstico de neuropatías
ópticas**

Tesis Doctoral presentada por:
Luis de Santiago Rodrigo

Dirigida por:
Dra. Eva María Sánchez Morla
Dr. Luciano Boquete Vázquez

2016

Resumen

Objetivo: El objetivo de esta tesis es proponer nuevos métodos de procesamiento de las señales de potenciales evocados multifocales (PEVmf) para evaluar objetivamente la vía visual en pacientes en diferentes niveles de riesgo de sufrir esclerosis múltiple (EM) y mejorar su aplicabilidad a la práctica clínica.

Pacientes: Se han utilizado cuatro grupos de sujetos: 22 controles, 15 pacientes con síndrome radiológico aislado, 28 con síndrome clínico aislado y 28 pacientes con diagnóstico definitivo de esclerosis múltiple. Los ojos de los pacientes se han clasificado entre ojos con neuritis o sin neuritis óptica.

Métodos: Se han realizado tres estudios en esta tesis. El primero se basa en el análisis de la amplitud de las señales de PEVmf por anillos concéntricos del campo visual. Se calculó el valor de SNR de cada anillo, se buscaron diferencias significativas entre grupos de pacientes, se estableció un umbral para clasificar ojos como amplitud normal y anormal y esta clasificación se correlacionó con el grado de discapacidad del paciente. El segundo estudio desarrolla un nuevo método que permite mejorar la medida de progresión de latencias de señales PEVmf basado en la comparación entre señales provenientes de un mismo paciente capturadas en diferentes instantes de tiempo. El tercer estudio aplica la técnica de descomposición empírica en modos (EMD) al análisis de la amplitud de señales PEVmf y al cálculo de latencias interoculares.

Resultados: El primer estudio encontró que la amplitud de la señal PEVmf decrece significativamente según aumenta el riesgo de desarrollar EM, especialmente en los anillos 3 y 5, presentando en estos anillos menores errores a la hora de clasificar ojos según su amplitud y mayor correlación con el grado de discapacidad del paciente. En el segundo estudio, el nuevo método de medida de latencias consiguió valores muy cercanos a los ideales, con menor variabilidad y mayor número de sectores analizables que el método estándar. En el tercer

estudio, se ha encontrado que las diferencias en amplitud entre los grupos de pacientes se ven magnificadas cuando los registros se han descompuesto utilizando EMD (en el análisis del campo visual completo y especialmente en el anillo 5) y se ha conseguido menor variabilidad en el cálculo interocular de latencias.

Conclusiones: En esta tesis se aportan nuevos métodos de análisis de los registros de PEVmf que permiten mejorar el diagnóstico precoz en estadios tempranos de EM y realizar un mejor seguimiento de la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: Potenciales evocados multifocales, esclerosis múltiple, neuritis óptica, amplitud, excentricidad, anillos, progresión en latencia, descomposición empírica en modos.

Abstract

Objective: The objective of this thesis is to propose new signal processing methods applied to multifocal visual evoked potentials (mfVEP) technique. These methods will improve the objective evaluation of the visual pathway in multiple sclerosis risk patients and enhanced the applicability of this technique for the clinical practice.

Patients: Four cohorts groups have been used: 22 controls subject, 15 radiologically isolated syndrome, 28 clinical isolated syndrome and 28 definitive multiple sclerosis patients. Eyes from these patients have been divided in affected/no affected by optic neuritis.

Methods: Three studies have been carried out in this thesis. First, amplitudes from mfVEP recordings have been analyzed according to concentric rings. SNR of each ring and significance difference between subjects were computed. Eyes were classified as normal/abnormal mfVEP amplitude according a threshold criterion, and these eyes were correlated with the disability level of each patient. In the second study a new method to compute latency progression was developed based on the comparison between signal from the same patients recorded at different times. In the third study the Empirical Mode Decomposition was applied to the analysis of mfVEP amplitudes and to the interocular latencies computing.

Results: First study found that mfVEP amplitude significantly decrease when the risk of suffering EM is increased, especially in 3 and 5 rings. These rings also present lower errors when the eyes are classified according the amplitude and also present highest correlation with disability scale. The latency computation method presented in the second study achieved values close to the ideal values with less variability and highest values of not analyzable sectors than the standard method. In the third study, differences in amplitude between the patient's groups are magnified when EMD is applied to the register (even more in the ring 5). Less variability has been achieved in interocular latencies computations when EMD is applied to the recordings.

Conclusions. This thesis presents new signal processing methods applied to mfVEP. These methods could improve the detection of patients in MS-risk and quantify the progression of the disease.

Keywords: Multifocal visual evoked potentials, multiple sclerosis, optic neuritis, amplitude, eccentricity, latency progression, rings, empirical mode decomposition.

Agradecimientos

Esta tesis y todo el trabajo relacionado con ella (artículos, congresos, charlas...) no hubiese sido posible sin el apoyo, ánimo, interés e ideas de Luciano. Desde el primer día hasta el último. Gracias a su minucioso trabajo de dirección y liderazgo científico y a su trabajo de gestión.

A Eva por aceptar codirigirme la tesis y por su ayuda en los aspectos clínicos. A todas las personas que componen el grupo de investigación, a Rafa, a Carlos, a Juan Manuel, a Ascariz por su ayuda durante este tiempo. No me olvido tampoco del gran trabajo realizado y la ayuda prestada por Miguel y Alfredo.

Mostrar mi gratitud a Román, a Consuelo y a Maribel por facilitar las bases de datos de pacientes utilizadas en esta tesis. Gracias también por haber estado permanentemente disponibles para resolver dudas, para aconsejar y para discutir los resultados obtenidos.

A todas las personas que se han prestado voluntarias como sujetos de control en la tesis.

Agradezco la disponibilidad de mis compañeros y compañeras del CATECHOM (a las personas que están y a las que se han ido), porque aunque ya casi no esté allí, siempre que paso me sigo sintiendo como en casa.

Al profesor Alexander Klistorner y a todo su grupo de investigación del Save Sight Institute de la University of Sydney por acogerme dos años seguidos en su laboratorio y por el buen trato que recibí en mis estancias allí. Agradecer al Ministerio de Economía y Competitividad (EEB-I-15-10101) y a la Universidad de Alcalá (Ayudas de movilidad del personal investigador en formación, resolución 28/06/2013) la financiación recibida para realizar estas dos estancias.

Al Dr. Michael Bach, al Dr. Sven Heinrich y a todo el grupo de investigación de la Clínica Universitaria de la Universidad de Friburgo por el buen trato recibido en mi estancia. Gracias a la Universidad de Alcalá (Ayudas a la movilidad del personal investigador en formación, resolución 24/05/2016) por la financiación recibida para realizar esta estancia.

A Lasse Malmqvist y a Steffen Hamann del Hospital Rigshospitalet Glostrup Copenhagen por su colaboración durante esta tesis.

Al proyecto de investigación del Ministerio de Economía y Competitividad: “Análisis avanzado de las señales de los potenciales evocados multifocales y de la electrorretinografía multifocal aplicados al diagnóstico de las neuropatías ópticas” (ref. TEC2011-26066). También agradezco al Ministerio de Economía y Competitividad la financiación recibida a través de la beca BES-2012-056999.

Agradecer a mi familia el apoyo prestado durante todo este tiempo. Especialmente gracias a mi padre y a mi madre, por todo lo que han trabajado y luchado para que sus hijos tuviesen las oportunidades que ellos nunca tuvieron.

Prólogo

En el presente trabajo se han propuesto nuevos métodos de procesamiento de las señales de potenciales evocados multifocales (PEVmf) para evaluar objetivamente la vía visual en pacientes en diferentes niveles de riesgo de sufrir esclerosis múltiple (EM) y mejorar su aplicabilidad a la práctica clínica.

Para llevar a cabo esta tesis se han realizado una serie de estudios que se explican detalladamente a lo largo de 8 capítulos. Estos nueve capítulos se pueden dividir en tres bloques.

- Del capítulo 1 al 4 pueden considerarse la **introducción a la tesis**.
- Los capítulos 5,6 y 7 presentan el **trabajo novedoso y los resultados obtenidos**. Estos capítulos son autocontenidos, pues cada uno de ellos está dividido en: Introducción, Objetivos e Hipótesis, Pacientes y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones.
- El capítulo 8 presenta **las conclusiones** generales y trabajos futuros.

A continuación se presenta un **breve resumen** de cada capítulo:

- El **capítulo 1** presenta una breve introducción relacionada con las enfermedades de esclerosis múltiple y neuritis óptica.
- El **capítulo 2** es una revisión completa de la evolución y estado actual de la técnica de los potenciales evocados visuales multifocales.
- El **capítulo 3** describe las características clínicas de las bases de datos utilizadas en este trabajo, así como los métodos de captura y análisis de registros utilizados. Presenta también los métodos estadísticos y de procesamiento de señal utilizados en la sección de resultados de cada capítulo.
- El **capítulo 4** presenta las hipótesis y objetivos concretos de esta tesis.

- El **capítulo 5** describe un nuevo método de análisis de amplitud PEVmf por anillos concéntricos del campo visual aplicado al diagnóstico en pacientes en riesgo de sufrir EM.
- El **capítulo 6** presenta un nuevo método que permite mejorar la medida de progresión de latencias de señales PEVmf, basado en la comparación entre señales provenientes de un mismo paciente capturadas en distintos instantes de tiempo.
- El **capítulo 7** ha aplicado la técnica de descomposición empírica en modos al análisis de señales PEVmf para buscar diferencias en amplitud entre los grupos de pacientes y también aplicable a la medida de latencias interoculares.
- El **capítulo 8** realiza las conclusiones globales obtenidas y presenta los trabajos futuros.

Fruto de esta tesis se han realizado las siguientes publicaciones indexadas en el JCR:

- **Título:** Induced Gamma-Band Activity During Voluntary Movement: EEG Analysis for Clinical Purposes. **Autores:** C. Amo, M. Ortiz, R. Barea, L. de Santiago, A. Martínez-Arribas, P. Amo-López, and L. Boquete. **Año:** 2016. **Revista:** Motor Control 20(4): 409:428. **doi:**10.1123/mc.2015-0010.
- **Título:** Continuous-Wavelet-Transform Analysis of the Multifocal ERG Waveform in Glaucoma Diagnosis. **Autores:** J. M. Miguel-Jiménez, R. Blanco, L. De-Santiago, A. Fernández, J. M. Rodríguez-Ascariz, R. Barea, J. L. Martín-Sánchez, C. Amo, E. Sánchez-Morla, and L. Boquete. **Año:** 2015. **Revista:** Medical & Biological Engineering & Computing 53 (9): 771–80. **doi:**10.1007/s11517-015-1287-6.
- **Título:** Filtering Multifocal VEP Signals Using Prony's Method. **Autores:** A. Fernández, L. de Santiago, R. Blanco, C. Pérez-Rico, J. M. Rodríguez-Ascariz, R. Barea, J. M. Miguel-Jiménez, et al. **Año:** 2015. **Revista:** Computers in Biology and Medicine 56 (January): 13–19. **doi:**10.1016/j.combiomed.2014.10.023.

- **Título:** A New Method for Quantifying mfVEP Signal Intensity in Multiple Sclerosis.
Autores: M. Ortiz Del, L. De Santiago, A Fernández, R. Blanco, J. M. Rodríguez-Ascariz, R. Barea, J.M. Miguel-Jiménez, et al. **Año:** 2015. **Revista:** Biomedical Signal Processing and Control 22 (September): 119–25. **doi:**10.1016/j.bspc.2015.06.015.
- **Título:** Exploring the Methods of Data Analysis in Multifocal Visual Evoked Potentials.
Autores: L. Malmqvist, L. De Santiago, C. Fraser, A. Klistorner, and S. Hamann. **Año:** 2016. **Revista:** Documenta Ophthalmologica, 133 (June): 1 41–48. **doi:**10.1007/s10633-016-9546-x.
- **Título:** A Signal-to-Noise-Ratio-Based Analysis of Multifocal Visual-Evoked Potentials in Multiple Sclerosis Risk Assessment. **Autores:** L. De Santiago, M. Ortiz, R. Blanco, R. Barea, J. M. Rodríguez-Ascariz, J. M. Miguel-Jiménez, E.M. Sánchez-Morla, and L. Boquete. **Año:** 2016. **Revista:** Clinical Neurophysiology : 127 (2): 1574–80. **doi:**10.1016/j.clinph.2015.09.129.
- **Título:** Improved Measurement of Intersession Latency in mfVEPs. **Autores:** De L. De Santiago, A. Fernández, R. Blanco, C. Pérez-Rico, J. M. Rodríguez-Ascariz, R. Barea, J. M. Miguel-Jiménez, C. Amo, E.M. Sánchez-Morla, and L. Boquete. **Año:** 2014. **Revista:** Documenta Ophthalmologica. 129 (1): 65–69. **doi:**10.1007/s10633-014-9438-x.
- **Título:** Software for Analysing Multifocal Visual Evoked Potential Signal Latency Progression. **Autores:** L. de Santiago, A. Klistorner, M. Ortiz, A. Fernández, J. M. Rodríguez-Ascariz, R. Barea, J.M. Miguel-Jiménez, et al. **Año:** 2015 **Revista:** Computers in Biology and Medicine 59: 134–41. **doi:**10.1016/j.combiomed.2015.02.004.

Índice

1	ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y NEURITIS ÓPTICA.....	3
1.1	Introducción al capítulo	3
1.2	Fases de la esclerosis múltiple	4
1.3	Efectos de la esclerosis múltiple sobre la conducción	8
1.4	La neuritis óptica	10
1.5	Escala EDSS.....	11
1.6	Conclusiones del capítulo.....	13
2	DESARROLLO Y ESTADO DEL ARTE DE LA TÉCNICA PEVMF.....	17
2.1	Introducción al capítulo	17
2.2	Sistemas de PEV y PEVmf	18
2.3	Estímulo visual en los PEVmf	23
2.4	Generación de señales PEVmf y PEV	28
2.5	Electrodos.....	32
2.6	Procesado	36
2.7	Mejora de la calidad de la respuesta	40
2.8	Medida de amplitudes	44
2.9	Medida de latencias.	46
2.10	Aplicaciones clínicas de los PEVmf	49
2.11	Conclusiones del capítulo.....	50

3	OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	53
3.1	Introducción al capítulo	53
3.2	Objetivos	53
3.3	Hipótesis.....	54
4	PACIENTES Y MÉTODOS	59
4.1	Introducción al capítulo	59
4.2	Base de datos de pacientes.....	59
4.3	Método de registro de los PEVmf	61
4.4	Métodos matemáticos	63
4.5	Conclusiones del capítulo.....	67
5	MEJORA DEL MÉTODO DE ANÁLISIS DE AMPLITUDES	71
5.1	Introducción al capítulo	71
5.2	Objetivos e hipótesis.....	72
5.3	Pacientes y método.....	73
5.3.1	Base de datos de pacientes.....	73
5.3.2	Cuantificación como PaP y SNR.....	73
5.3.3	División en anillos del campo visual	73
5.3.4	Métodos de clasificación de ojos	74
5.4	Resultados del capítulo	77
5.5	Discusión del capítulo	82
5.6	Conclusiones del capítulo.....	85
6	NUEVO MÉTODO DE MEDIDA DE LATENCIA EN REGISTROS DE PEVMF	89

6.1	Introducción al capítulo	89
6.1.1	Métodos de medida automáticos de latencia.....	89
6.2	Objetivos e hipótesis.....	93
6.3	Pacientes y Métodos	94
6.3.1	Pacientes.	94
6.3.2	Nuevo método.....	95
6.3.3	Comparación PEVmf-OCT	100
6.3.4	Estudio topográfico	100
6.4	Resultados del capítulo	101
6.4.1	Resultados del grupo de control	101
6.4.2	Resultados para el grupo de pacientes	105
6.4.3	Comparación latencia - OCT	107
6.4.4	Comparación controles-pacientes.....	108
6.5	Discusión del capítulo	108
6.6	Conclusiones del capítulo.....	114
7	DESCOMPOSICIÓN EMPÍRICA EN MODOS PARA MEJORA DE REGISTROS PEVMF	117
7.1	Introducción al capítulo	117
7.1.1	Descomposición Empírica en Modos (EMD)	119
7.2	Objetivos e hipótesis.....	122
7.3	Pacientes y Métodos	123
7.3.1	Base de datos de pacientes	123
7.3.2	Análisis de intensidad de los registros de PEVmf.....	123

7.3.3	Latencias interoculares.....	126
7.4	Resultados del capítulo	128
7.4.1	Estudio de intensidad de señal.....	128
7.4.2	Latencias interoculares.....	131
7.5	Discusión del capítulo	132
7.6	Conclusiones del capítulo.....	137
8	CONCLUSIONS/CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS	141
8.1	Conclusions/Conclusiones.....	141
8.2	Conclusiones	143
8.3	Trabajos futuros	145
	BIBLIOGRAFÍA.....	151

Índice de figuras

Figura 1 Prevalencia de la esclerosis múltiple en el mundo.	4
Figura 2 Conducción continua vs. conducción saltatoria.....	9
Figura 3 Síntomas más comunes.....	10
Figura 4 Representación visual de la escala EDSS.....	12
Figura 5 Sistema de adquisición de potenciales evocados visuales.....	18
Figura 6 Registro típico de PEV con indicación expresa de las ondas características.	19
Figura 7 Diagrama de bloques de la prueba de PEVmf.....	20
Figura 8 Diana utilizada para el estímulo. VERIS y AccuMap	24
Figura 9 Estimulaciones pattern-reversal y pulse-pattern.....	24
Figura 10 Desplazamiento s de la misma secuencia para dos sectores distintos.	25
Figura 11 Operaciones para obtener el kernel de segundo orden.	26
Figura 12 Relación entre la excentricidad del campo visual izquierdo y activación del córtex visual derecho	27
Figura 13 Células de la retina.	28
Figura 14 Situación de papila y fóvea en la mácula.	29
Figura 15 Sección de nervio óptico en su inicio y relación con cuadrantes.....	29
Figura 16 Detalle de conexión de la vía visual	30
Figura 17 Escáner cerebral mostrando la colocación óptima de los electrodos respecto a la fisura calcarina y al iniión.....	33
Figura 18 Distintas opciones de colocación de electrodos.	34
Figura 19 Obtención de canales derivados.	34
Figura 20 Fijación de electrodos mediante esparadrapo y venda y cruz de de electrodos.....	35
Figura 21 Ventana de señal y ventana de ruido.....	38
Figura 22 Selección del mejor canal en función del valor de SNR	40

Figura 23 Ubicación y posicionamiento de los electrodos.....	62
Figura 24 Ejemplo de curva ROC.....	65
Figura 25 Anillos definidos sobre el campo visual.	74
Figura 26 Izquierda: Señales registradas para un control.....	75
Figura 27 Umbral de normalidad representado en la curva normal.	76
Figura 28 Relación entre valores de SNR y de PaP.....	77
Figura 29 Curvas ROC para los mejores casos.....	80
Figura 30 Relación entre valores de latencia y SNR.....	98
Figura 31 División en cuadrantes.	101
Figura 32 Variación de latencias T_1 - T_2 para un determinado ojo de un sujeto control	102
Figura 33 Ejemplo de señales no analizables por el método Estándar y sí analizables por el método Selfcorr.	104
Figura 34 Variación de latencias T_1 - T_2 para un determinado ojo de un paciente.....	106
Figura 35 Problema de identificación de picos.	113
Figura 36 Problema de la doble joroba.	113
Figura 37 Envolvente superior, envolvente inferior y media de envolventes.	120
Figura 38 Señal original descompuesta en 4 IMFs	121
Figura 39 Señales originales e IMF con la máxima respuesta e indicación del anillo 5	124
Figura 40 Descomposición de señales en IMFs para el cálculo de latencias.	127
Figura 41 Valor medio de latencias interoculares para el caso de medida estándar (izquierda) y medida con método IMFM (derecha).....	132

Índice de tablas

Tabla 1 Afecciones de la vía visual y PEVmf.	49
Tabla 2 Resumen de pacientes.....	59
Tabla 3 Valores de SNR en unidades logarítmicas (media \pm SD).....	78
Tabla 4 Valores de AUC.	79
Tabla 5 Porcentaje de ojos con amplitudes anormales.	80
Tabla 6 Relación entre EDSS y amplitud PEVmf.	81
Tabla 7 Demografía de pacientes del estudio	95
Tabla 8 Valores obtenidos del grupo de control.....	103
Tabla 9 Ganancia de sectores analizables por cuadrantes de Selfcorr respecto a Estándar. ...	105
Tabla 10 Valores obtenidos grupo de pacientes.....	107
Tabla 11 Correlación OCT-latencia PEVmf en el caso test-retest.	107
Tabla 12 Resumen de valores obtenidos.	108
Tabla 13 Ejemplo de selección de canal.....	110
Tabla 14 Diagrama de flujo.	125
Tabla 15 Mejores IMFs y valores de frecuencia (controles).	129
Tabla 16 Valor PaP para cada grupo de estudio.	129
Tabla 17 Valores de AUC obtenidos.	131
Tabla 18 Valores medios de latencia interocular de los sujetos de control.	131

Siglas y acrónimos

A3	Anillo 3 correspondiente a la excentricidad: 2.6º a 5.6º
A5	Anillo 5 correspondiente a la excentricidad: 9.8º a 15º
ANOVA	Análisis de la varianza
AUC	Área bajo la curva
CIS	Síndrome clínico aislado
CVINTER	Coeficiente de variabilidad intersujeto
CVINTRA	Coeficiente de variabilidad intrasujeto.
CVC	Campo visual completo
EDSS	Escala expandida del estado de discapacidad
EM	Esclerosis múltiple
EMD	Descomposición empírica en modos.
FFT	Transformada rápida de Fourier
IMF	Función modal intrínseca.
IMFMLAT	Método de cálculo de latencias interoculares basado en IMFs.
MBIMF	Método de análisis basado en la mejor IMF.
MUSNR	Método del umbral de SNR.
NO	Neuritis óptica
No-NO	No neuritis óptica
PaP	Valor de tensión pico a pico.
PEVmf	Potencial evocado visual multifocal
PEV	Potencial evocado visual
RIS	Síndrome radiológico aislado
RM	Resonancia magnética
RMSE	Raíz cuadrada del error cuadrático medio

ROC	Característica operativa del receptor
SNR	Relación señal a ruido
SNC	Sistema nervioso central

CAPÍTULO 1

ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y NEURITIS

ÓPTICA

1 ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y NEURITIS ÓPTICA

1.1 Introducción al capítulo

La Esclerosis Múltiple (EM) **es una enfermedad desmielinizante** mediada por el sistema inmune, adquirida, de curso crónico, que impide el funcionamiento normal de la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC). Los dos procesos patogénicos que subyacen a esta enfermedad son: **inflamación y neurodegeneración**, siendo este último el que determina el pronóstico. Diversos factores genéticos y ambientales, no bien conocidos a pesar de los avances científicos de las últimas décadas, ponen en marcha **una respuesta inmunológica anómala contra el SNC**. Las lesiones prototípicas de la EM son placas inflamatorias agudas, primariamente en la sustancia blanca, que causan desmielinización, y secundariamente daño axonal local ([Martínez-Lapiscina et al., 2014](#)).

Según datos de la OMS (2008) y de la Federación Internacional de la esclerosis múltiple, el número de personas afectadas por esta enfermedad en el mundo se ha incrementado de 2.1 millones en 2008 a 2.3 millones en 2013. La edad media de presentación es de 30 años, y respecto a su distribución por género, es dos veces más frecuente en mujeres ([Multiple Sclerosis International Federation, n.d.](#)). Asimismo, es la causa más común de discapacidad en adultos jóvenes en los países desarrollados, después de los accidentes de tráfico.

La prevalencia de la EM a nivel mundial ha pasado de 30, en el año 2008, a **33 personas por cada 100.000 habitantes en el año 2013**, encontrándose España entre los países del mundo con mayor prevalencia de EM (ver [Figura 1](#))

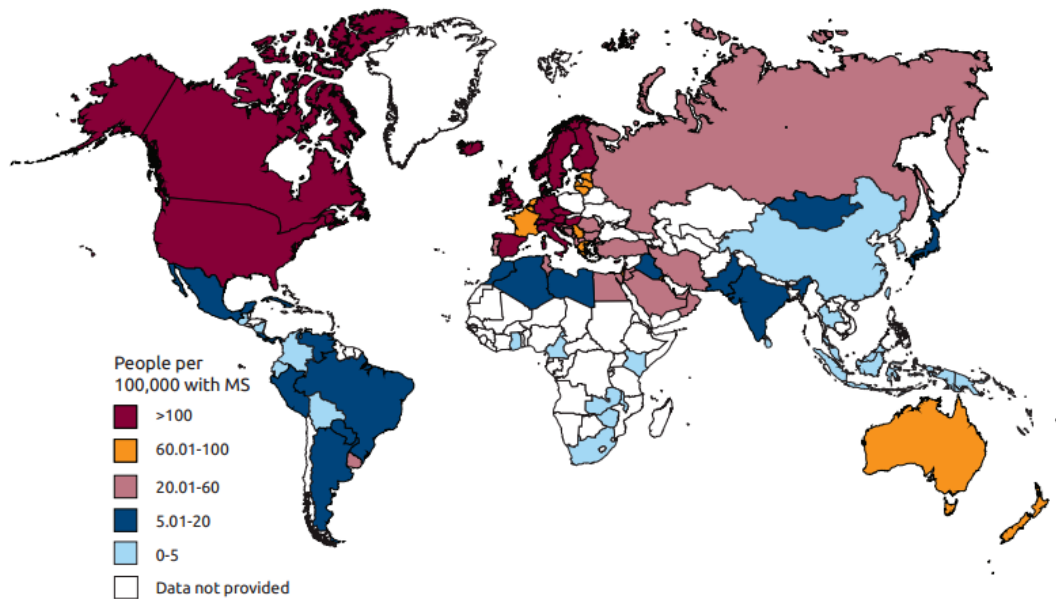


Figura 1 Prevalencia de la esclerosis múltiple en el mundo. Tomada de ([Multiple Sclerosis International Federation, n.d.](#)).

1.2 Fases de la esclerosis múltiple

Diagnóstico y fase premórbida¹

El diagnóstico precoz es importante pues la eficacia del tratamiento podría depender de si éste se instaure tan pronto como se inicia la enfermedad, y puede influir sobre el pronóstico. La prueba diagnóstica más utilizada para el diagnóstico de EM es la resonancia magnética (RM), pues permite cuantificar hasta qué punto el daño se ha propagado en el SNC y durante cuánto tiempo. Esta prueba permite obtener una condición básica (lesiones neurológicas en el SNC), pero no suficiente para el diagnóstico de EM.

Por ello, el diagnóstico de EM es particularmente complicado en ciertos pacientes que no presentan una historia de síntomas completamente congruentes con EM, pero en los que la RM

¹ La fase premórbida es el periodo anterior al comienzo de los síntomas

muestra signos de daño neuronal, con propagación espacial, íntimamente relacionados con enfermedades desmielinizantes. Los pacientes con estos hallazgos han sido catalogados en riesgo de desarrollar EM ([Lana-Peixoto, 2012](#)). Estos pacientes son los pacientes RIS. El “**síndrome radiológico aislado**” (RIS) describe a sujetos que presentan de forma incidental lesiones en la sustancia blanca del SNC por RM, indicativas de EM, y que cumplen con los criterios de Barkhof/Tintoré para diseminación en espacio, pero no presentan signos ni síntomas de la enfermedad ([Carnero Contentti, 2015](#)). Estas lesiones en la sustancia blanca suelen ser inespecíficas o estar en relación con migrañas o enfermedad cerebrovascular. El sujeto no tiene historia de síntomas clínicos, ni alteraciones a nivel social u ocupacional, y no pueden ser mejor explicadas por otra patología ([Moore & Okuda, 2009](#)).

El paciente no ha sido diagnosticado de EM, e incluso puede que no curse la enfermedad, pero supone una alerta ante la posibilidad de que desarrolle con posterioridad EM en fase clínica; en otras palabras, se considera un posible estado predictor de riesgo o incluso premórbido de la enfermedad. La decisión de inicio del tratamiento es fundamentalmente clínica, pero ante un RIS, se debe realizar un estrecho seguimiento al paciente con RM y evaluación clínica periódica, dada la elevada probabilidad de desarrollar un evento desmielinizante, debiéndose entonces iniciar tratamiento para disminuir el daño neurológico temprano ([Sierra-Marcos et al., 2010](#)).

El comienzo de la enfermedad.

El término “**síndrome clínicamente aislado**” (CIS) se utiliza para designar a pacientes que han sufrido un primer episodio de síntomas neurológicos, conocido como brote ([Miller, Barkhof, Montalban, Thompson, & Filippi, 2005](#)). Un brote es un déficit neurológico focal, producido por una lesión desmielinizante, que dura más de 24 horas en ausencia de fiebre, y afecta a una o más partes del SNC (cerebro y médula espinal). Las lesiones en la sustancia blanca inflamatorias focales (placas) son responsables de las recaídas clínicas, y la “marca” de la enfermedad ([Hauser](#)

& Oksenberg, 2006). Todos los déficits que se producen en un mes se consideran como un mismo brote (Villoslada, 2010). Más que un grupo de riesgo de desarrollar EM, se puede considerar ya como un grupo en primera fase de EM. Las lesiones sintomáticas deben ser tenidas en cuenta cuando se considera el diagnóstico y pronóstico de pacientes con CIS (Arrambide et al., 2016). Un segundo brote supone ser diagnosticado de EM. Además, según la última revisión de los criterios de McDonald (Polman et al., 2011), una persona con CIS en la que se encuentran determinados hallazgos en RM, también puede ser diagnosticada como EM.

El 30% de los pacientes que sufren episodios CIS, se convertirán a EM definitivos en menos de un año (Miller et al. 2012), y el 80% desarrollan EM en los siguientes cinco años. Sin embargo, el 20% de los pacientes CIS no se convierten en pacientes con EM aunque pasen dos décadas, incluso si mostraron daños en la RM cerebral al inicio (Fisniku et al., 2008). Por lo tanto, los pacientes con diagnóstico CIS presentan una gran incertidumbre sobre su progresión.

La esclerosis múltiple.

La esclerosis múltiple diagnosticada es una enfermedad clínico-patológica de etiología desconocida, en la que están implicados distintos mecanismos patogénicos: autoinmunidad, inflamación y neurodegeneración. El protagonismo de cada uno de ellos y el momento de su máxima participación son distintos en cada paciente, que además posee también un particular potencial neurorreparador. Se expresa a nivel clínico de forma muy variada dependiendo de la topografía donde asienten las lesiones desmielinizantes y el daño axonal. El diagnóstico de la EM es fundamentalmente clínico y recibe cada día más ayuda de las pruebas complementarias.

Tanto los estudios histopatológicos² como de neuroimagen sugieren que el daño cerebral difuso paralelo al daño cerebral focal se produce desde el inicio de la enfermedad. Asimismo, se ha demostrado que los mecanismos inflamatorios y neurodegenerativos explican el daño cerebral difuso que afecta a la sustancia blanca y gris (Filippi & Rocca, 2005). Así, el concepto clásico de que la inflamación focal conduce a un daño axonal secundario ha sido reconceptualizado y los estudios más recientes indican que la neurodegeneración ocurre independiente de la inflamación en la EM (Losy, 2013). De hecho, el daño neuroaxonal se considera la principal causa de discapacidad progresiva y permanente en la EM (Tallantyre et al., 2010). Así, es crítico clarificar los mecanismos subyacentes a estos procesos de inflamación y degeneración, para promover el diagnóstico temprano y el desarrollo de tratamientos neuroprotectores y regenerativos. Son necesarios biomarcadores (clínicos, de neuroimagen, neurofisiológicos, etc.) de daño axonal para evaluar la gravedad de la enfermedad y monitorizar la eficacia de los tratamientos desde las fases iniciales a las más tardías de la EM.

La EM tiene un curso evolutivo muy poco predecible. La mayoría de los pacientes tienen un curso inicial del tipo recaída-remisión (RR) que se caracteriza por recaídas seguidas de periodos de remisión clínica. Sin embargo, después de 15-20 años, el 65% de los pacientes desarrollan una fase de la enfermedad secundaria progresiva caracterizada por una discapacidad progresiva independiente de las recaídas. La diseminación espacial de sus múltiples lesiones, que afecta preferentemente a la sustancia blanca del SNC, y la dispersión temporal de brotes y remisiones, combinados con períodos de estabilización y progresión del deterioro neurológico, enmarcan el perfil clínico de la EM (Villoslada, 2010). Asimismo, algunos pacientes experimentan una forma primaria progresiva (PP) de enfermedad con áreas de inflamación visibles en la RM y que se

² La Histopatología es la rama de la Patología que trata el diagnóstico de enfermedades a través del estudio de los tejidos.

presenta como una acumulación gradual de discapacidad sin recaídas (Hauser, Chan, & Oksenberg, 2013). De esta forma, las recaídas no pueden explicar completamente la discapacidad vista en la EM.

En el año 2001 un grupo de expertos liderados por Ian McDonald, se reunió para establecer unos criterios que no solo permitieran facilitar el diagnóstico de EM a los clínicos sino que también se pudieran utilizar para la investigación, estableciendo tres estados: a) presencia de EM; b) no EM; y c) posible EM (mientras se realizan estudios y se sigue el curso de la enfermedad, para finalmente decidir si el paciente se diagnostica o no de EM) (McDonald et al., 2001; Polman et al., 2011). Es fundamental para hacer el diagnóstico observar la evidencia de diseminación de la enfermedad en el tiempo y espacio, obtenida no sólo por la clínica, sino también por las evaluaciones diagnósticas siguientes:

- el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR);
- la resonancia magnética (RM);
- la tomografía de coherencia óptica (OCT, *optical coherence tomography*), y
- los potenciales evocados (PE, *evoked potentials*).

El diagnóstico actual de la EM se hace teniendo en cuenta los criterios diagnósticos publicados por McDonald (y llamados así, criterios de McDonald), con algunas modificaciones (Polman et al., 2011).

1.3 Efectos de la esclerosis múltiple sobre la conducción

Los nervios son conjuntos de fibras recubiertas por una vaina de mielina encargados de transmitir impulsos sensoriales y motores entre el cerebro y las distintas partes del cuerpo. La vaina de mielina es generada por los oligodendrocitos del SNC y actúa como aislante, impidiendo

el intercambio de iones a través de la membrana del axón. Los puntos de contacto entre células contiguas donde no hay vaina de mielina (la cubierta queda interrumpida) se denominan nodos de Ranvier. El impulso nervioso avanza a saltos, de nodo en nodo, por lo que progresa más deprisa. A este fenómeno se le denomina conducción saltatoria del impulso (**Figura 2**). En realidad, lo que sucede es que en cada espacio sin mielina o nodo de Ranvier se regenera el potencial de acción, debido a sus especiales características estructurales (gran cantidad de canales de sodio). Esto hace que el impulso se propague más rápidamente, y también con menor gasto energético, pues requiere la despolarización y repolarización de pequeñas partes de la membrana, llegando a alcanzar velocidades de 100 m/s en las fibras miélinicas más rápidas (Ferrús et al., 2007).

En cada brote de esclerosis múltiple, los nervios se inflaman y desaparece la vaina de mielina (desmielinización) que recubre las fibras. Al no haber mielina, el impulso nervioso avanza recorriendo todo el axón (conducción continua) (**Figura 2**). La propagación del impulso nervioso es más lenta, ya que cada segmento del axón debe despolarizarse y repolarizarse, lo que implica mayor movimiento de iones a través de la membrana y, por lo mismo, un mayor gasto de energía.

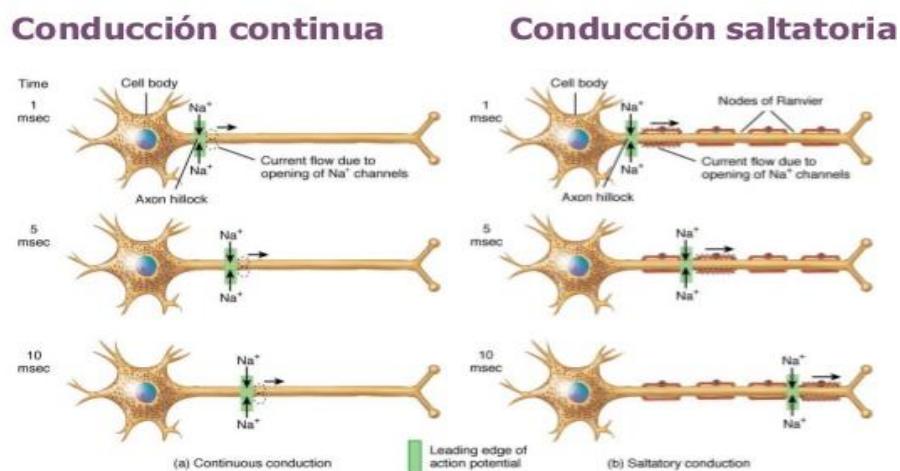


Figura 2 Conducción continua vs. conducción saltatoria. Tomada de (Bioestelles, 2013)

1.4 La neuritis óptica

El nervio óptico es el conjunto de fibras nerviosas encargado de transmitir la señal desde el ojo al cerebro. La Neuritis Óptica (NO) se produce si el nervio óptico se inflama y desaparece la vaina de mielina (Osborne & Volpe, 2009). Al no haber conducción saltatoria, mucho más eficiente que la transmisión de los impulsos nerviosos a lo largo de todo el nervio, la propagación de los impulsos se ve fuertemente afectada y ralentizada (Compston & Coles, 2008), provocando visión borrosa o doble, distorsión color rojo-verde o incluso ceguera en uno o ambos ojos. El diagnóstico de NO es principalmente clínico. Además de la historia médica del paciente, habrá que hacer una exploración oftalmológica cuidadosa, especialmente si se trata de la primera manifestación de la EM, o si existen datos atípicos, para descartar otras posibles patologías.

La NO es un síntoma frecuente de EM. Eso no quiere decir que todos los pacientes con NO sufran EM, ni que todos los pacientes de EM sufran NO. Si se hace un estudio de síntomas iniciales en EM **Figura 3** los más comunes son los sensoriales, motores y visuales.

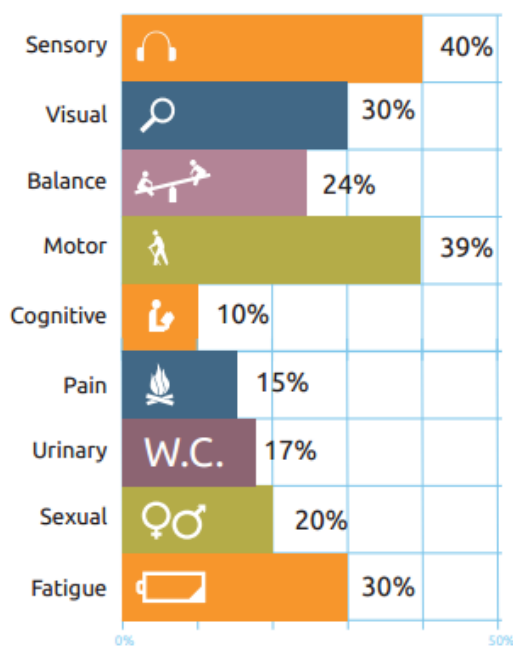


Figura 3 Síntomas más comunes. Tomado de (Multiple Sclerosis International Federation, n.d.)

El 55% de los pacientes con EM tendrán un ataque de NO en algún momento de su vida, y éste será el primer síntoma de EM en un 30% aproximadamente de los casos. La proporción de pacientes que tras sufrir un brote de NO son diagnosticados con EM es: 19% a los 4 años, 54% a los 8 años, y 40% a los 30 años (después del brote). La mayoría son diagnosticados en los tres a cinco primeros años de seguimiento ([Jasse et al., 2013](#)).

En conclusión, el sistema visual es altamente susceptible al daño en la EM; esto ha llevado al reconocimiento general de la NO como un síntoma inicial de esclerosis múltiple.

Es difícil precisar hasta qué punto es frecuente la NO durante la EM, debido a la variabilidad de la clínica, y a que en muchos casos se presenta de forma subclínica, ya que tienen que desaparecer más del 40% de las células ganglionares para que su ausencia pueda ser detectada por las técnicas perimétricas utilizadas en la clínica actualmente.

La NO es típicamente unilateral, aunque en un 15% de los casos es bilateral. Desde hace tiempo se sabe que al menos en el 65% de los casos, existe afectación subclínica bilateral evidenciada por el análisis del campo visual. La recuperación comienza a las 2 semanas y se completa a los 6 meses; sólo un 5% de los pacientes recuperan menos del 20/200 de agudeza visual. La severidad de la pérdida de visión (agudeza del brote) parece no influir en la recuperación posterior. A pesar de que exista una buena recuperación visual, se ha observado que existe un daño axonal subclínico en muchos de los pacientes con antecedente de NO.

1.5 Escala EDSS

La **escala EDSS (del inglés Expanded Disability Status Scale)** constituye uno de los más antiguos y probablemente el más utilizado método de evaluación de la discapacidad en EM. Esta escala

se inicia en cero (examen neurológico normal) y se incrementa en saltos de medio punto aumentando el grado de discapacidad hasta el diez (muerte debida a EM) (ver Figura 4).

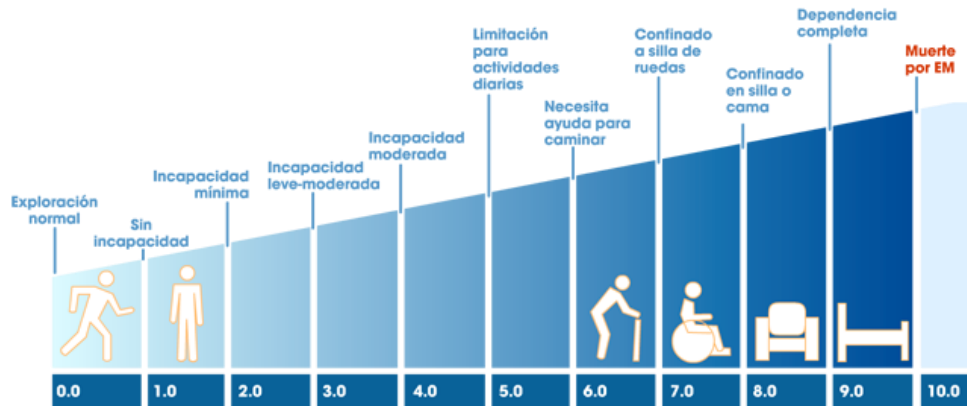


Figura 4 Representación visual de la escala EDSS. Adaptado de (“Vision Problems : National Multiple Sclerosis Society,” n.d.).

La escala se basa en una serie de exámenes neurológicos estándar que miden déficits neurológicos (**evaluación FSS, *Functional Systems Scores***) donde se evalúan siete funciones: piramidales, cerebrales, del tronco del encéfalo, sensoriales, intestinales, visuales y mentales. Cada una de estas funciones se califican con un número de menor a mayor. Por ejemplo, para la evaluación de la visión visual, FSS define los siguientes grados (1 a 7):

1. Visión normal.
2. Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
3. El ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
5. id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
6. id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.

7. Añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

La puntuación obtenida para cada función FSS, en conjunción con otras observaciones permiten asignar un valor EDSS. FSS y EDSS son ampliamente utilizados en ensayos clínicos y estudios relacionados con la EM.

1.6 Conclusiones del capítulo

La EM es una enfermedad del SNC, siendo uno de los síntomas iniciales más comunes la NO. Carece de un único marcador biológico específico, por lo que su diagnóstico requiere la demostración de la diseminación espacial y dispersión temporal de sus lesiones desmielinizantes, junto con la exclusión de otras patologías que pudieran justificar la clínica del enfermo.

En algunos casos, un RIS o CIS resulta ser el inicio de la EM, y en otros, se limita a ser un trastorno puntual que remite de forma espontánea. Por lo tanto, la aparición de estos primeros síntomas o primeros brotes no basta para determinar qué individuos desarrollarán la enfermedad. El diagnóstico definitivo suele retrasarse, tanto por el carácter transitorio de la enfermedad en sus inicios, como por los largos períodos de tiempo que separan unos brotes de otros, así como por la ausencia de una prueba totalmente específica para identificarla.

Dada la falta de una prueba diagnóstica específica, la búsqueda de marcadores biológicos sensibles y fiables, tanto diagnósticos como para establecer criterios pronósticos y de respuesta al tratamiento son de gran interés clínico, con el fin de predecir la evolución de los pacientes que han presentado síndromes clínicos aislados y poder establecer lo antes posible el tratamiento más adecuado en cada caso.

CAPÍTULO 2

DESARROLLO Y ESTADO DEL ARTE

DE LA TÉCNICA PEVMF

2 DESARROLLO Y ESTADO DEL ARTE DE LA TÉCNICA PEVmf.

2.1 Introducción al capítulo

Potenciales evocados

Se conoce como **potencial evocado** a un tipo de exploración neurofisiológica que evalúa la función del sistema sensorial acústico, visual, somatosensorial y sus vías por medio de **respuestas bioeléctricas provocadas frente a un estímulo conocido y normalizado**. Se estudia la respuesta del sistema nervioso (central y/o periférico) a los estímulos sensoriales, analizando las vías nerviosas que desde la periferia se conectan al cerebro.

El potencial evocado designa la modificación del potencial eléctrico producido por el sistema nervioso en respuesta a una estimulación externa, especialmente sensorial (un sonido, una imagen, etc..), pero también a un evento interno como una actividad cognitiva (atención, inicio movimiento motor, etc.), y se registra a través de técnicas como la electroencefalografía (EEG). Los registros bioeléctricos son diferentes para cada modalidad de estimulación sensorial y su variabilidad también depende de la intensidad del estímulo.

Potenciales evocados visuales y multifocales

La valoración objetiva de la vía visual se realiza habitualmente mediante el registro y el análisis de señales neurofisiológicas. La prueba más común son **los potenciales evocados visuales (PEV)** obtenidos mediante la estimulación con flash o damero del campo visual completo. Como mejora de la técnica VEP se desarrolló la técnica de **potenciales evocados visuales multifocales (PEVmf)** basada en la tecnología multifocal propuesta por (Baseler, Sutter, Klein, & Carney,

1994). Esta técnica posibilita el estudio topográfico de diferentes zonas del campo visual, ya que es posible obtener la respuesta individual de diferentes sectores.

2.2 Sistemas de PEV y PEVmf

El sistema de PEV.

Los potenciales evocados visuales (PEV) son la respuesta eléctrica generada por las células del córtex occipital ante un estímulo de la vía visual. **La respuesta es registrada posicionando electrodos sobre el cráneo, y representa una medida objetiva y reproducible del funcionamiento de la vía visual completa**, desde la mácula, los fotorreceptores, las células bipolares y ganglionares, hasta el córtex occipital. Comúnmente se realiza mediante la estimulación con damero del campo visual completo (**Figura 5**). La activación del estímulo puede ser de los tipos patrón-reverso (blanco-negro), patrón ON/OFF (blanco-gris-negro-gris) o flash.

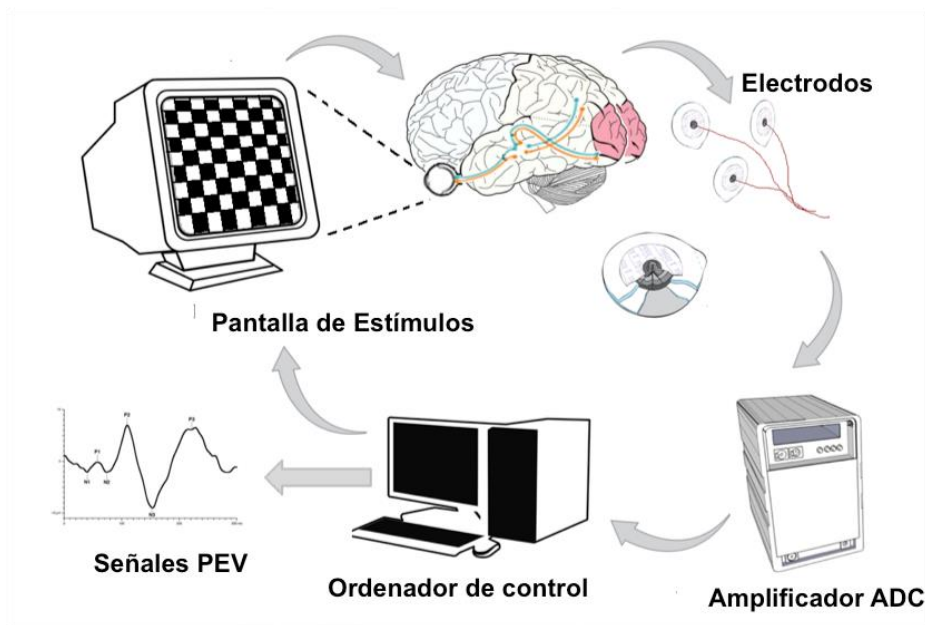


Figura 5 Sistema de adquisición de potenciales evocados visuales.

La característica principal de los PEV es que aporta datos cuantificables de latencia y amplitud. La duración típica de los registros es de 250 ms a partir del estímulo. Para cada tipo de

estimulación, existe un patrón de respuesta definido por ondas positivas y negativas, de las cuales se mide su amplitud y su latencia. Por ejemplo, la **Figura 6** representa las ondas características presentes en los registros PEV de patrón reverso: el pico positivo P100 y los picos negativos N75 y N135.

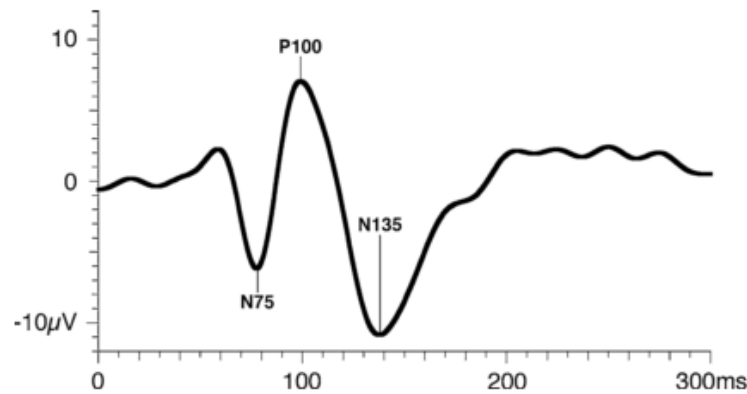


Figura 6 Registro típico de PEV con indicación expresa de las ondas características. Tomado de (Odom et al., 2010)

Estas características morfológicas permiten identificar determinadas disfunciones en la vía visual, orientando si predominan los fenómenos desmielinizantes, con retraso de los potenciales (aumento de latencia) o si predomina degeneración axonal en la vía visual (reducción de amplitud). Por otro lado, permiten realizar un seguimiento evolutivo, evaluando la posible eficacia de un tratamiento, o la progresión de una enfermedad.

Una limitación de la técnica de los PEV es que obtienen una respuesta global, pero no aportan información topográfica específica del funcionamiento de la vía visual. Sin embargo, se utiliza ampliamente en la clínica; por ejemplo, desde hace tres décadas es sabido que los PEVs presentan tiempo de propagación mucho mayores en pacientes de NO/EM comparados con sujetos de control (Halliday, McDonald, & Mushin, 1972, 1973). El protocolo completo para implementar la técnica de PEV ha sido normalizado por los estándares del ISCEV (Odom et al., 2010), en los que se definen los tipos de estímulos, colocación de electrodos, métodos de amplificación y digitalización de las señales, interpretación de la morfología , etc.

El sistema de PEVmf

Como mejora de la técnica PEV se desarrolló la técnica multifocal (PEVmf) (Baseler et al., 1994), basada en la tecnología multifocal propuesta por (Sutter, 1991). Esta técnica posibilita el estudio topográfico de diferentes zonas o sectores del campo visual, representados en la corteza visual primaria.

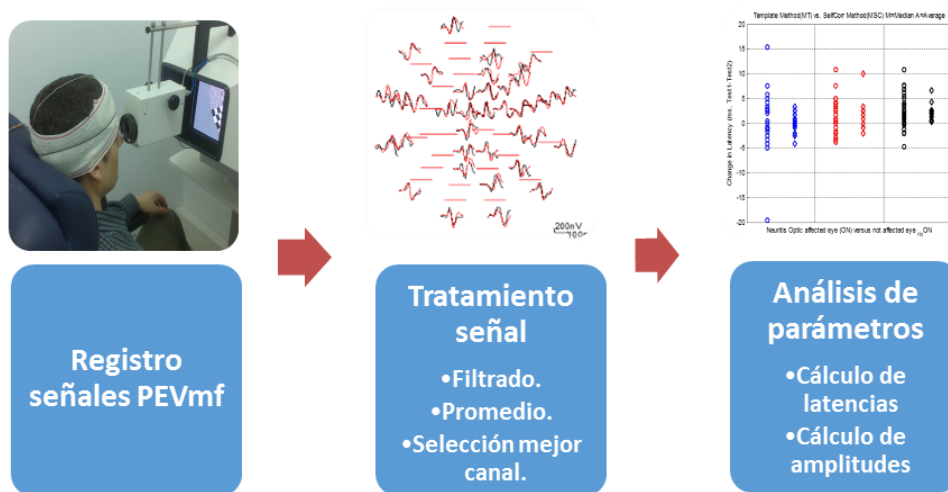


Figura 7 Diagrama de bloques de la prueba de PEVmf.

La **Figura 7** muestra el proceso general para la utilización de los potenciales evocados visuales multifocales en el diagnóstico de neuropatías ópticas:

- Obtención de los potenciales evocados mediante estímulo-registro.** Durante la prueba el paciente visualiza una pantalla, dividida en sectores, que a efectos del paciente se activan independientemente (realmente la estimulación visual se produce de acuerdo a una secuencia pseudoaleatoria), mientras se registra mediante electrodos la actividad en el córtex visual.
- Acondicionamiento de la señal.** Los registros se correlan con el estímulo visual y se procesan las señales digitalmente mejorando su calidad.

- c) **Obtención de características** (principalmente amplitudes y latencias), que sean discriminantes entre diferentes patologías y/o que reflejen los diferentes estadios.

Esta técnica ha sido ampliamente mejorada, principalmente por dos grupos de investigación. El primero de ellos, liderado por el profesor Donald Hood en la Universidad de Columbia (Estados Unidos), y el segundo liderado por el profesor Alexander Klistorner en la Universidad de Sydney (Australia). Comercialmente hay cuatro sistemas para la captura y procesado de señales de PEVmf:

- VERIS, EDI, San Mateo, CA, USA.
- AccuMap [AccuMap, ObjectiVision Pty Ltd, Sydney, Australia] (registro)+OPERA™ software (ObjectiVision Pty Ltd, Sydney, Australia) (análisis).
- TerraVision System, VisionSearch, Sydney (Australia).
- RETI-port/scan 21, de Roland Consult, Brandeburgo (Alemania).

Actualmente no existe ningún estándar sobre la prueba de PEVmf, por lo que no hay consenso científico sobre su utilización, aunque a través de la literatura científica se está logrando “normalizar” ciertos aspectos de la técnica: tipo de estímulo visual, colocación de electrodos, amplificación y filtrado de los registros, etc.

Comparación PEV y PEVmf

Tanto los PEV como los PEVmf representan una exploración neurofisiológica muy sensible, ya que se alteran en una elevada proporción de pacientes con anomalías visuales, siendo especialmente útiles en casos de afección subclínica de la vía visual, como ocurre generalmente en las primeras fases de la EM. Sin embargo, son exploraciones poco específicas a la hora de determinar el tipo de patología, ya que cualquier problema que se interponga entre el estímulo y el registro en la corteza occipital, puede provocar anomalías en los potenciales visuales,

siempre que cause suficiente disfunción visual (defecto de corrección óptica, catarata densa, retinopatía, glaucoma, neuropatía óptica, infarto cerebral, etc.). Deben, por tanto, evaluarse con precaución y dentro de un contexto clínico.

En el caso del **diagnóstico de la EM, ambas pruebas presentan ventajas**. En ocasiones, los pacientes recuperan rápidamente la agudeza visual, la sensibilidad a la luz y la visión de color después de un ataque agudo de NO, pero sigue habiendo daño subclínico en la vía visual. En estos casos, ambas pruebas electrofisiológicas permiten cuantificar y medir los procesos de desmielinización y remielinización (Yang et al., 2007), con precisión y a bajo coste. Sin la existencia de estas pruebas, deberían realizarse resonancias magnéticas, con su elevado precio asociado, y generalmente baja disponibilidad.

Diferentes trabajos han comparado **la utilidad de las pruebas de los PEV y PEVmf**, presentando ciertos consensos generales:

- El tiempo de realización de la prueba PEV es menor y la realización es más fácil (se pierde menos tiempo, el paciente se cansa menos...).
- La morfología del registro de la señal PEV es estándar (por ejemplo, la onda P100 está correctamente definida), mientras que en la prueba de PEVmf, al realizarse en distintas zonas del campo visual y con varios electrodos, no hay características patrones tan claramente definidas.
- La prueba PEV suma las respuestas del campo visual completo; en consecuencia, los daños locales pueden verse enmascarados.
- La principal contribución de la prueba de PEV es la mácula. Un daño en la mácula se amplificará en la prueba de PEV y un daño fuera de la mácula se perderá. En cambio, en

la prueba de PEVmf es más equilibrada la contribución de cada zona del campo visual, por lo que es más efectiva a la hora de detectar problemas periféricos.

- El campo visual inferior tiene más peso en la prueba de PEVmf que el campo visual superior, por lo que es más difícil detectar daños en la parte superior ([Fortune & Hood, 2003](#); [D. Hood, 2003](#)).
- Al no haber un patrón definido en los PEVmf, los softwares de análisis automático están poco extendidos, y la mayor parte de la tarea de interpretación debe ser realizada por expertos electrofisiólogos. En cambio, en la prueba PEV los programas de análisis son mucho más eficientes, liberando al electrofisiólogo de parte de la tarea de interpretación.

Los tres principales estudios en los que se comparan estas dos pruebas ([Grippo et al., 2006](#); [Grover et al., 2008](#); [A. I. Klistorner, Fraser, Garrick, Graham, & Arvind, 2008](#)) han demostrado de manera general que hay buena correlación entre los resultados de latencia y de amplitud en el análisis del campo visual completo, aunque **reconocen una clara ventaja en el uso de los PEVmf para detectar daños localizados**. El caso óptimo es realizar primero la prueba de PEV, y si los resultados son negativos, especialmente si se esperan daños localizados, efectuar la prueba multifocal-([Grover et al., 2008](#)).

2.3 Estímulo visual en los PEVmf

Para estimular respuestas multifocales en el córtex visual se usa una diana como la que se puede ver en la **Figura 8**. La parte izquierda es la utilizada por el sistema VERIS y está conformada por 60 estímulos individuales (sectores); la utilizada por TerraVision es muy parecida a esta última y está formada por 58 sectores. La parte derecha de la **Figura 8** es la diana correspondiente al

software AccuMap, y está formada por 56 sectores, cuya característica principal es la aparición de dos sectores extra para cubrir la parte nasal (58 sectores en total). Se investiga sobre las ventajas de utilizar 120 sectores para aumentar la resolución, pero todavía no se ha utilizado en la práctica clínica ([Graham & Klistorner, 2010](#)).

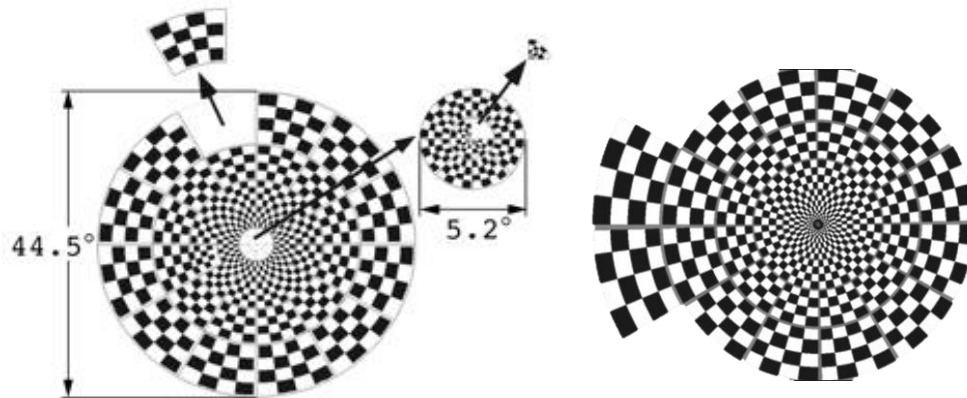


Figura 8 Diana utilizada para el estímulo. VERIS (izquierda) y AccuMap (derecha)

Cada sector está formado por un patrón de ajedrez formado por 16 casillas (8 negras y 8 blancas) en el que todos sus cuadros o casillas cambian de blanco a negro o de negro a blanco, de manera simultánea, tal como se puede apreciar en la Figura 9 (estimulación tipo pattern-reversal). Además, entre cada cambio puede aparecer un patrón de un color determinado (estimulación en modo pulse-pattern). La luminancia media del estímulo es la misma durante toda la prueba (para que la intensidad del estímulo sea la misma en todo momento y no haya variaciones de la relación señal a ruido).

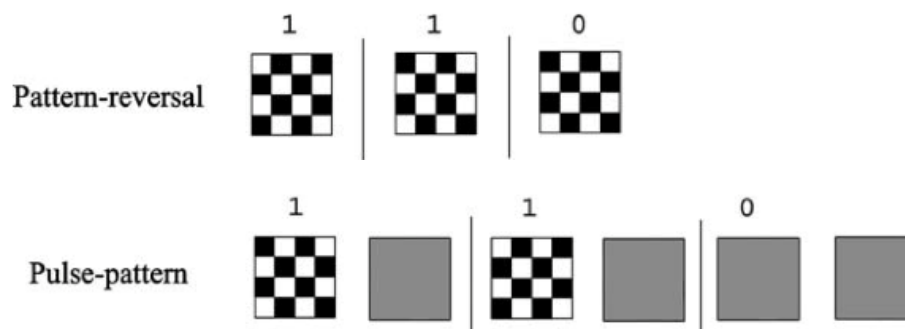


Figura 9 Estimulaciones pattern-reversal y pulse-pattern.

En la estimulación pattern-reversal, la respuesta del sistema visual es más lenta debido principalmente a la estimulación de las neuronas parvocelulares. En cambio, el estímulo pulse-pattern, al tener una frecuencia de estimulación mucho más alta, incide principalmente en las neuronas magnocelulares, produciendo una respuesta del sistema visual más rápida (Sriram, Klistorner, Arvind, & Graham, 2012). El gris de fondo de pantalla que rodea el estímulo presenta una luminancia igual a la luminancia media del estímulo. No se han definido valores patrón de luminancia y cada sistema utiliza unos valores distintos, aunque todos en el mismo rango. Por ejemplo, para el sistema AccuMap, la luminancia típica del cuadro blanco es de 146 cd/m^2 , la del cuadro negro de 1.1 cd/m^2 y la luminancia media del estímulo es de 73.5 cd/m^2 , produciendo un contraste de Michelson del 99% (Thie, Sriram, Klistorner, & Graham, 2012).

Secuencia-m

La estimulación de cada uno de los sectores se realiza de acuerdo a una secuencia pseudo-aleatoria (secuencia-m). Esta secuencia es la misma para todos los sectores, pero con un desplazamiento en el tiempo distinto para **cada** uno de ellos (es decir, misma secuencia pero retardada, ver Figura 10).

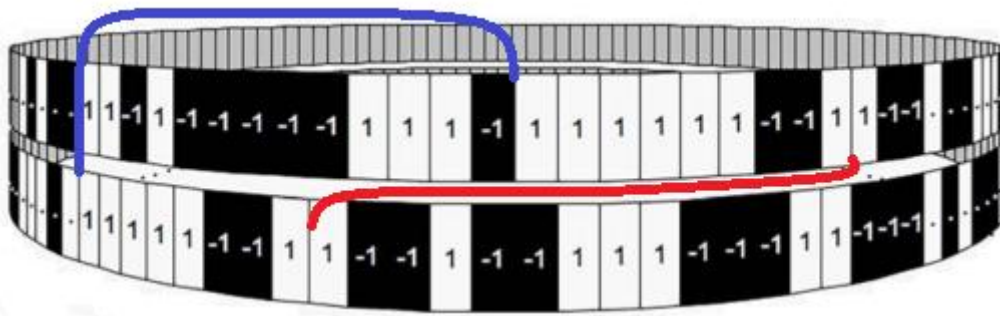


Figura 10 Desplazamiento de 14 estímulos de la misma secuencia para dos sectores distintos.
Adaptado de (Müller, Meigen, Muller, & Meigen, 2016)

Esta secuencia es una serie binaria con dos estados (inversión y no inversión). En el estado de inversión los valores del patrón cambian de negro a blanco o de blanco a negro. La probabilidad

de que haya inversión es del 50%. El estímulo es actualizado de acuerdo a la secuencia-m a un ritmo de 75 Hz, por tanto, cada 13.33 ms aparece un paso de secuencia-m. El tiempo entre dos actualizaciones se denomina segmento.

Las señales de los PEVmf locales se obtienen correlacionando el registro continuo capturado por los electrodos con la secuencia-m específica de cada sector. Las contribuciones focales a la respuesta se calculan analizando si ha habido o no cambio de valor (**kernel de segundo orden**). Es decir, lo importante no es saber si el sector está encendido o apagado (que sería el **kernel de primer orden**), sino saber si ha habido transición o no (es decir, si ha cambiado de negro a blanco o viceversa). El kernel de segundo orden se obtiene matemáticamente (ver **Figura 11**) sumando todas las respuestas registradas que coincidieron con un cambio de estado del sector bajo estudio, y restando todas las respuestas registradas en las que no hubo cambio de estado del sector bajo estudio. De esta manera se construye la respuesta de ese sector, al tiempo que se eliminan las respuestas asociadas al resto de sectores.

Los kernel de segundo orden se deben principalmente a mecanismos adaptativos dentro de la retina, están originados predominantemente en las capas internas de la misma ([Müller et al., 2016](#)) y tienen una polaridad invertida con respecto a los PEV, debido a la forma en que son calculados ([Xian Zhang & Hood, 2004](#)).

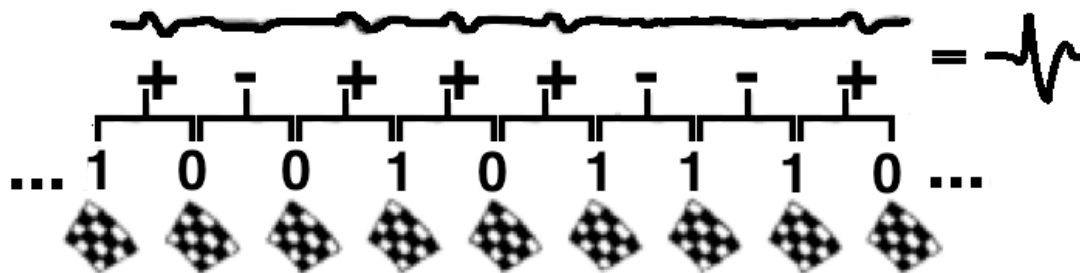


Figura 11 Operaciones para obtener el kernel de segundo orden.

Debe considerarse que cada sector produce una respuesta con una amplitud tan pequeña que la señal registrada tiene una amplitud mucho menor que la del ruido presente en la cadena de amplificación. Para aumentar la relación señal/ruido, debe usarse un promediado sumando múltiples respuestas. Como el ruido puede ser descrito como una señal estocástica, decrece con la raíz cuadrada del número de respuestas sumadas, mientras que la señal de interés, al ser siempre la misma, crece linealmente con el número de respuestas.

El tamaño de cada sector está escalado según la excentricidad de acuerdo a la estimación de la magnificación cortical propuesta por (Horton & Hoyt, 1991). Como se puede comprobar por el código de colores de la **Figura 12**, la zona del campo visual periférica genera actividad eléctrica en la zona más alejada de la corteza visual, y viceversa: la fovea genera actividad eléctrica en la parte más cercana a la corteza. Por ello, los sectores más periféricos necesitan mayor magnificación que los sectores centrales.

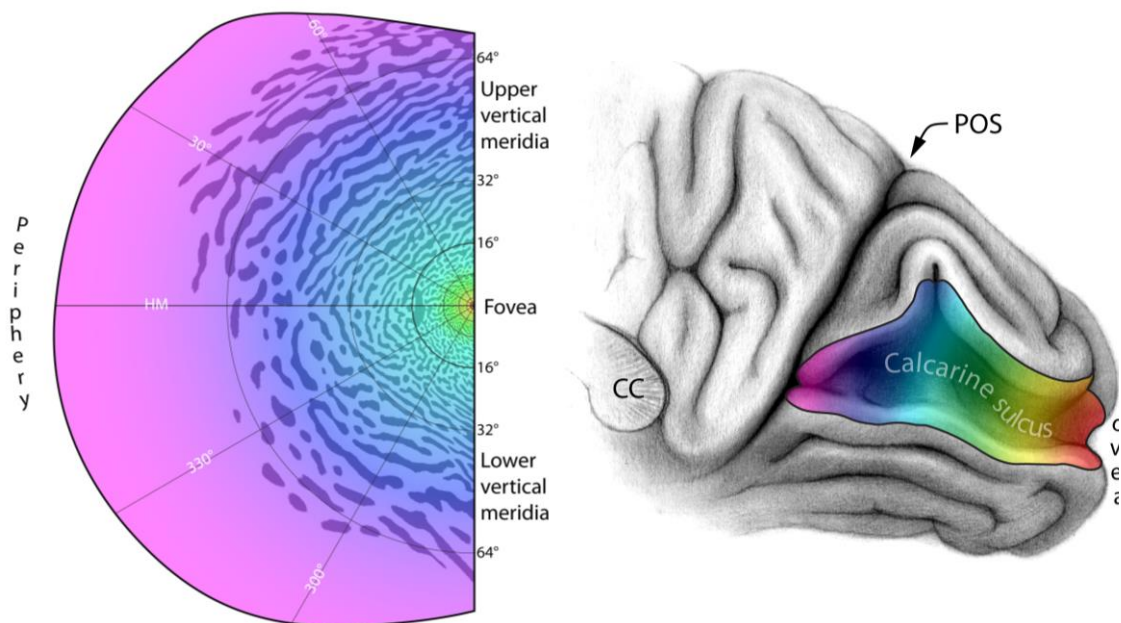


Figura 12 Relación entre la excentricidad del campo visual izquierdo (zona izquierda de la imagen) y activación del córtex visual derecho (zona derecha de la imagen), por (Horton & Hoyt, 1991) .

2.4 Generación de señales PEVmf y PEV

El ojo

Cuando la luz atraviesa el globo ocular y estimula la retina se producen una serie de cambios fisicoquímicos mediante las células fotorreceptoras conos y bastones. De manera resumida, los conos son altamente sensibles a la visión en color, y los bastones a los cambios de luminosidad.

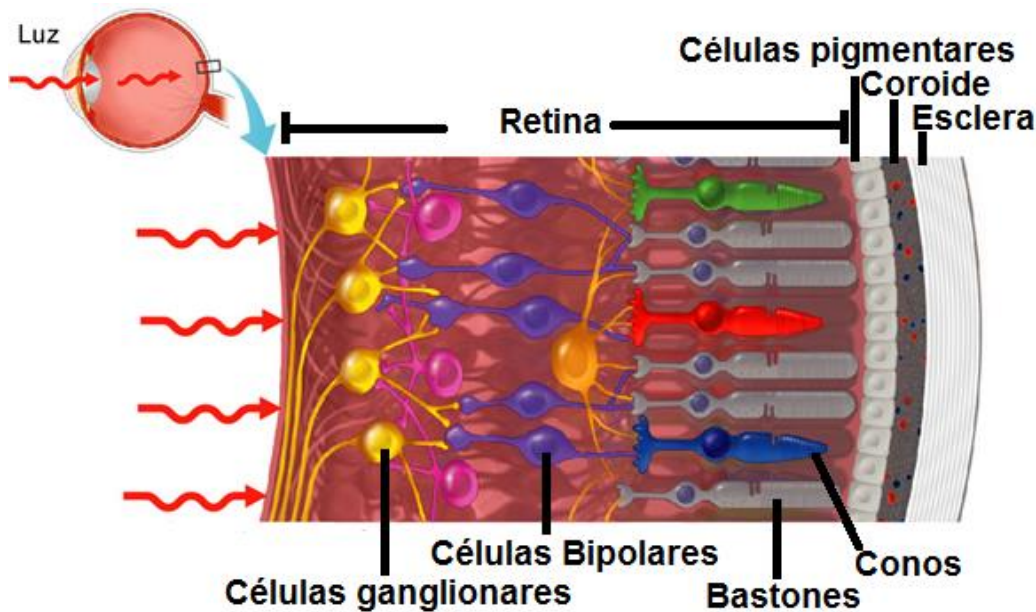


Figura 13 Células de la retina. Tomado de (Nishida, Oliveira, & Troll, n.d.)

Los conos y los bastones mediante una primera sinapsis transmiten la información a las células bipolares, y éstas, a través de una segunda sinapsis, lo hacen a las células ganglionares, que convierten esa información en impulsos nerviosos (ver Figura 13). Los axones de las células ganglionares forman el nervio óptico.

La mácula contiene un gran número de axones nerviosos. Estos axones representan más del 90% de todos los axones del nervio óptico. Dentro de la mácula, se encuentra la fovea, que es la zona de la retina especialmente capacitada para la visión en color. Las fibras de la retina discurren según un modelo radial hacia la papila. La papila está ubicada a unos 4 mm de la fovea (ver Figura 14) desplazada hacia la zona nasal y tiene un tamaño de 1.5 mm de ancho por 2 mm

de alto. La papila es el lugar de la retina donde los axones de las células ganglionares abandonan el globo ocular, razón por la cual carecen de fotorreceptores (y por eso se genera el punto ciego).

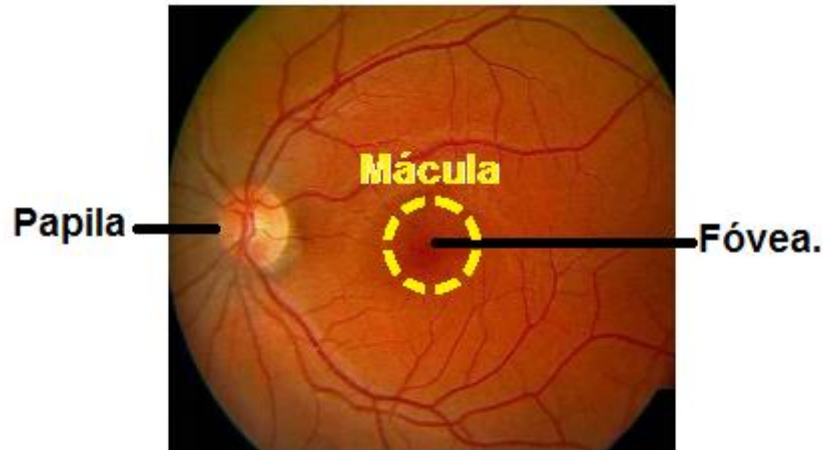


Figura 14 Situación de papila y fovea en la mácula.

Recorrido del nervio óptico

La ordenación de las fibras nerviosas se mantiene tanto en la papila como en el principio del nervio óptico (ver **Figura 15**), aunque según se avanza, esta ordenación se altera.

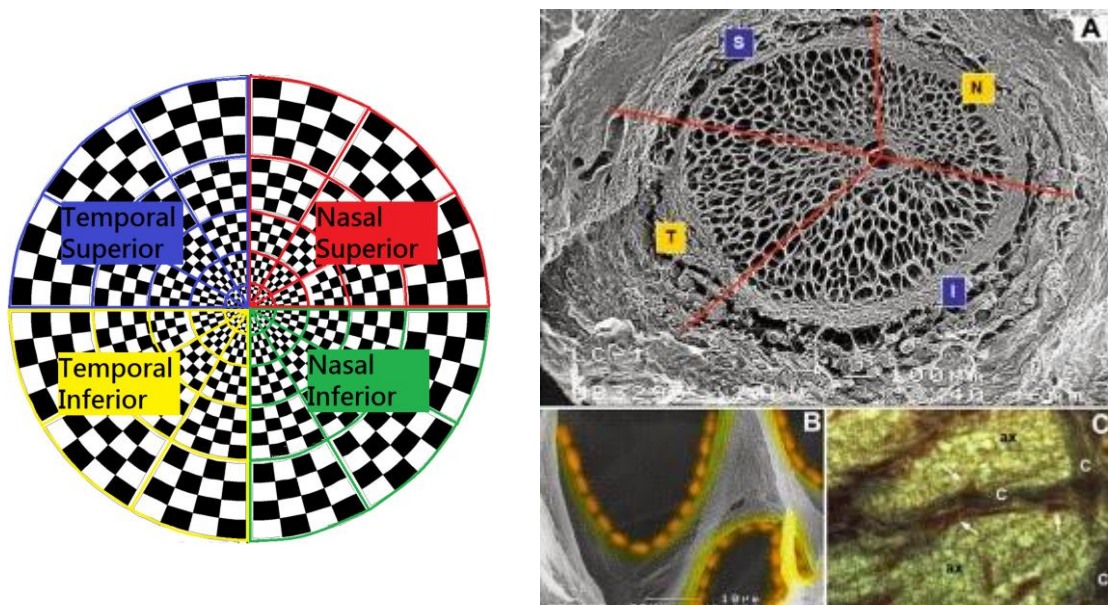


Figura 15 Sección de nervio óptico en su inicio y relación con: cuadrante superior (S), nasal (N), inferior (I) y Temporal (T). Tomado de (Jiménez Ramírez, 2013)

La unión y cruce parcial de los nervios ópticos de ambos ojos forman el quiasma óptico (ver **Figura 16**). Se trata de una estructura ovalada que tiene unas dimensiones aproximadas de 12 mm de ancho por 8 mm de largo y 4 mm de altura. Las fibras temporales que vienen de la retina periférica mantienen una posición en la mitad externa del nervio conservando así su organización retinotópica, mientras que las fibras procedentes de la retina nasal se cruzan, aunque mantienen la misma posición dentro de la estructura del nervio óptico.

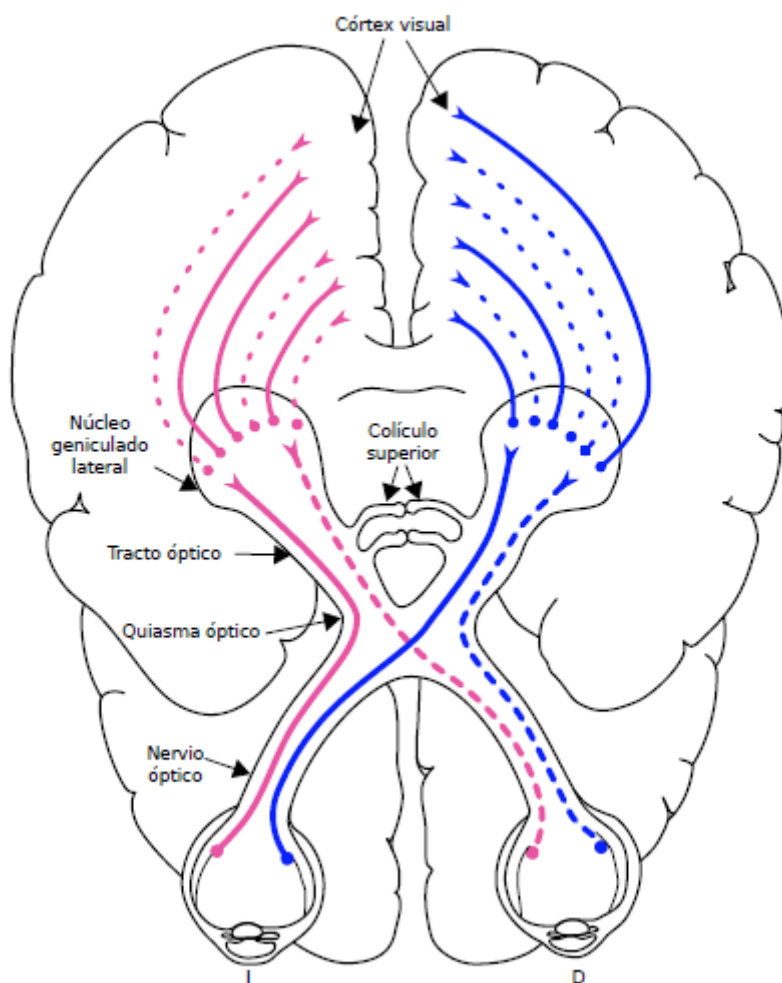


Figura 16 Detalle de conexión de la vía visual. Adaptada de: (Foley & Matlin, n.d.)

El siguiente tramo es el **tracto óptico o cintilla óptica** en el cual las fibras nerviosas de las zonas correspondientes a ambas retinas se unen más estrechamente. Cada tracto consta de fibras temporales ipsilaterales (del mismo lado), fibras cruzadas contralaterales (lado opuesto) y fibras

maculares de ambas retinas. Cualquier lesión a este nivel de la vía visual provocará alteraciones en el campo visual de ambos ojos.

Las fibras de las células ganglionares retinianas de la cintilla óptica terminan en el **núcleo geniculado**. Es un pequeño cuerpo ovalado que aparece en la parte lateral posterior del tálamo, recibiendo el 80% de las fibras de la cintilla óptica. Debido a las conexiones y cruces, a cada núcleo geniculado lateral le llega información del hemicampo visual contrario por dos vías distintas. Por ejemplo, al núcleo geniculado lateral derecho le llega información del hemicampo visual izquierdo, pues está conectado a la retina temporal derecha directamente, y a la retina nasal izquierda después del cruce en el quiasma óptico.

La corteza cerebral

De los núcleos geniculados laterales surgen fibras nerviosas que los conectan con la corteza visual, conocidas como radiaciones ópticas. Se distribuyen de manera dispersa y ocupan una zona amplia. Tiene dos tipos de fibras: las dorsales que se dirigen directamente hacia la corteza visual y las ventrales que describen un cambio de sentido hasta llegar a la corteza cerebral.

El lugar encargado de recibir las fibras nerviosas desde el núcleo geniculado dentro del córtex visual es el área V1, también llamada **córtex visual primario** o córtex estriado. Se encuentra situado entre áreas superiores e inferiores de la fisura calcarina a una altura media del lóbulo occipital. La parte superior e inferior de la retina se proyecta en la parte superior e inferior de los bancos de la fisura calcarina. La mácula está representada en la parte posterior de la corteza estriada, en una región proporcionalmente extensa respecto al resto de la retina (ver **Figura 12**). Cada lóbulo occipital recibe la proyección nasal del ojo contrario y la proyección temporal del ojo correspondiente. En esta zona se realiza el primer paso del proceso de la información visual, generando una actividad eléctrica medible mediante electrodos de superficie. La corteza V1

pasa la información a las zonas V2, V3, V4 y V5, que forman colectivamente la conocida como corteza visual extraestriada. Cada una de estas zonas está relacionada con una interpretación visual concreta que va aumentando en complejidad desde la V1 a la V5.

2.5 Electrodo

El sistema de adquisición captura las señales electrofisiológicas del córtex visual de manera no invasiva mediante unos electrodos de superficie. Los mismos electrodos y amplificadores que se emplean para la captura de registros de PEV se usan para los registros de PEVmf (D. Hood, 2003), por lo que se pueden aplicar las recomendaciones de ISCEV para esta primera etapa (Odom et al., 2010).

Todas las capturas de PEVmf contienen al menos un electrodo activo y otro de referencia, situados en la línea media del cráneo para obtener un registro bipolar (Meigen & Krämer, 2007). Un tercer electrodo se conecta a tierra en otro punto de la cabeza; generalmente en la frente (Chen et al., 2003), o en el lóbulo de la oreja (Arvind et al., 2007; Ruseckaite, Maddess, Danta, Lueck, & James, 2005).

Colocación

Para una correcta captura de señales, los electrodos activos deben colocarse alrededor de la fisura calcarina. Varios estudios han demostrado que hay una gran variabilidad entre individuos respecto a la posición relativa del inión con respecto a la fisura calcarina (Steinmetz, Fürst, & Meyer, 1989). Se ha demostrado que para el canal vertical colocar el electrodo superior 4 cm por encima del inión asegura que el electrodo está por encima de la fisura calcarina en prácticamente todos los individuos. El electrodo inferior del canal vertical se coloca en el inión,

el punto más bajo en el cual se puede obtener una referencia fija a la vez que se minimiza la interferencia eléctrica proveniente de los músculos del cuello (ver **Figura 17**). A cada pareja de electrodos se les llama canal, utilizándose uno de ellos (típicamente el inferior) como referencia o masa, además del electrodo de tierra.

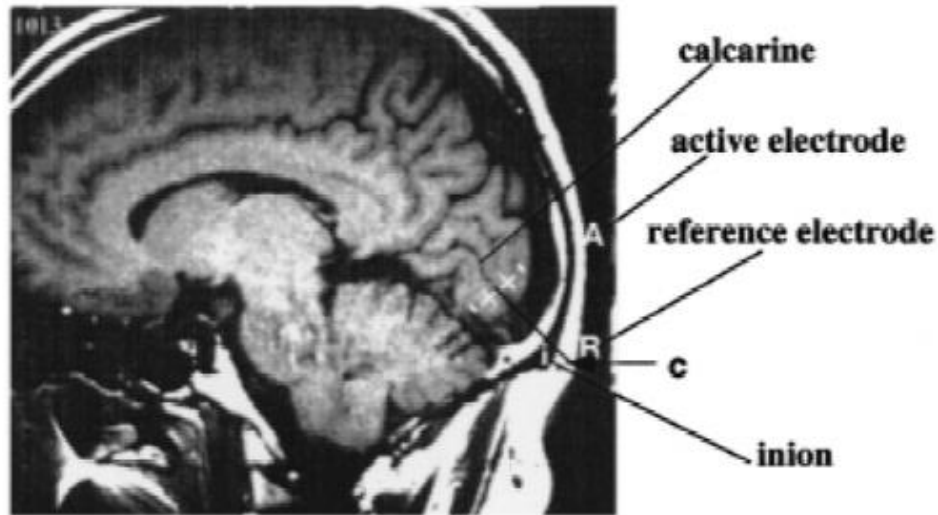


Figura 17 Escáner cerebral mostrando la colocación óptima de los electrodos respecto a la fisura calcarina y al inién. Tomada de (D. Hood & Zhang, 2000)

Canales adicionales

La adición de más canales aparte del vertical es habitual en la captura de señales de PEVmf, pues mejora la calidad de la señal adquirida. Este nuevo avance en la colocación de los electrodos fue presentando por (A. I. Klistorner & Graham, 2000) y estudiado por (D. Hood, Zhang, Hong, & Chen, 2002). Debido a que no hay un estándar, hay varios métodos de colocación de electrodos. En la Figura 18 puede verse la colocación aproximada de los electrodos que lleva a cabo Hood en comparación a la usada por Klistorner, Graham y compañeros. No es la única manera de colocar los electrodos; estudios posteriores (Meigen & Krämer, 2007) indican que la colocación de electrodos sobre dos perpendiculares equidistantes del inién es el montaje más efectivo. En el caso de (Ishikawa, Nagai, Yamada, Negi, & Nakamura, 2011) realizan un estudio buscando las posiciones óptimas de los electrodos en personas asiáticas, concluyendo que debido a la diferencia en la situación del inién en personas japonesas, es necesario y suficiente utilizar un

canal vertical y otro horizontal para obtener resultados con igual nivel de fiabilidad que los obtenidos en personas caucásicas.

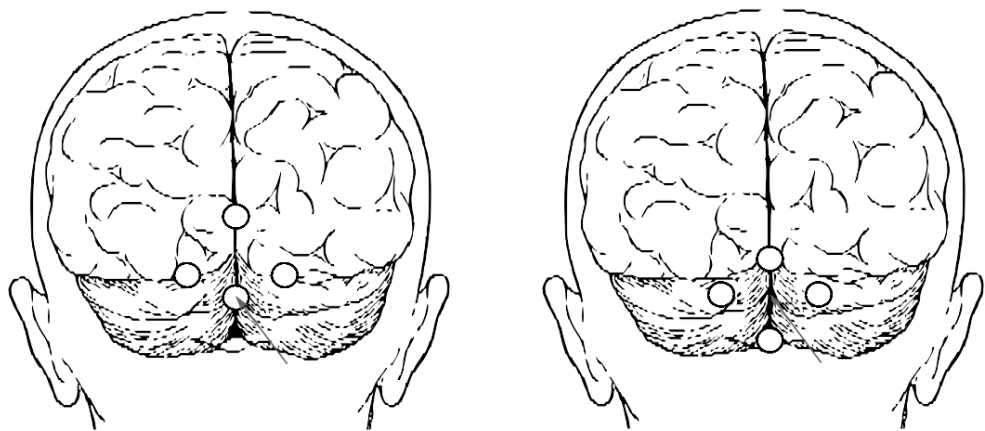


Figura 18 Distintas opciones de colocación de electrodos. Hood (derecha) y Klistorner (Izquierda)

Estas configuraciones además permiten obtener canales “virtuales” o “derivados”, mediante combinaciones lineales de los canales directos. Por ejemplo, la manera de combinar los canales propuesta por (D. Hood et al., 2002) representada en la Figura 19 obtiene para cada sector seis canales, siendo tres canales directos o reales de información y otros tres canales derivados.

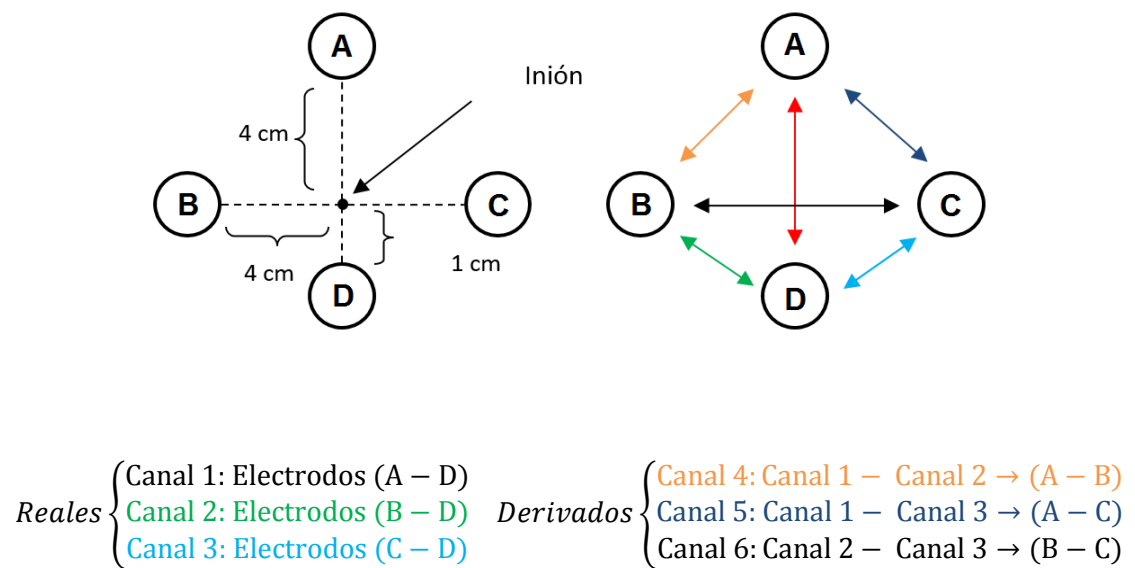


Figura 19 Obtención de canales derivados.

Propiedades físicas de los electrodos y fijación.

Los materiales típicos utilizados son oro y plata/cloruro de plata estándar o sintetizados (ejemplo Grass Model F-E5GH, Astro-Med, Inc., West Warwick, RI). Para su colocación se debe preparar la piel limpiándola con un bastoncillo y usando un gel de limpieza de superficie (ejemplo Nuprep D.O. Weaver & Co., Aurora, CO). Después se aplica un gel conductor que asegure una conexión eléctrica estable y de baja impedancia (ejemplo Astro-Med, Inc., Warwick, RI). La impedancia de cada canal (medida entre electrodo positivo y negativo) debe estar por debajo de los 5 k Ω (Fortune, Demirell, & Bui, 2009; Grover et al., 2008; Yu, 2005) o 20 k Ω (Cadavid, Levin, Costello, Rahilly, & Klistorner, 2013), en el rango de frecuencias desde 10 Hz hasta 100 Hz, y debe ser lo más parecida posible entre ellos para aumentar el rechazo de señales no deseadas. La manera más sencilla es fijar los electrodos mediante esparadrapo directamente sobre el cuero cabelludo, y después colocar una venda. Otra opción más estable y que permite mejorar la repetitibilidad de la prueba, es la utilización de una cruz de plástico. Ambas opciones se muestran en la **Figura 20**.

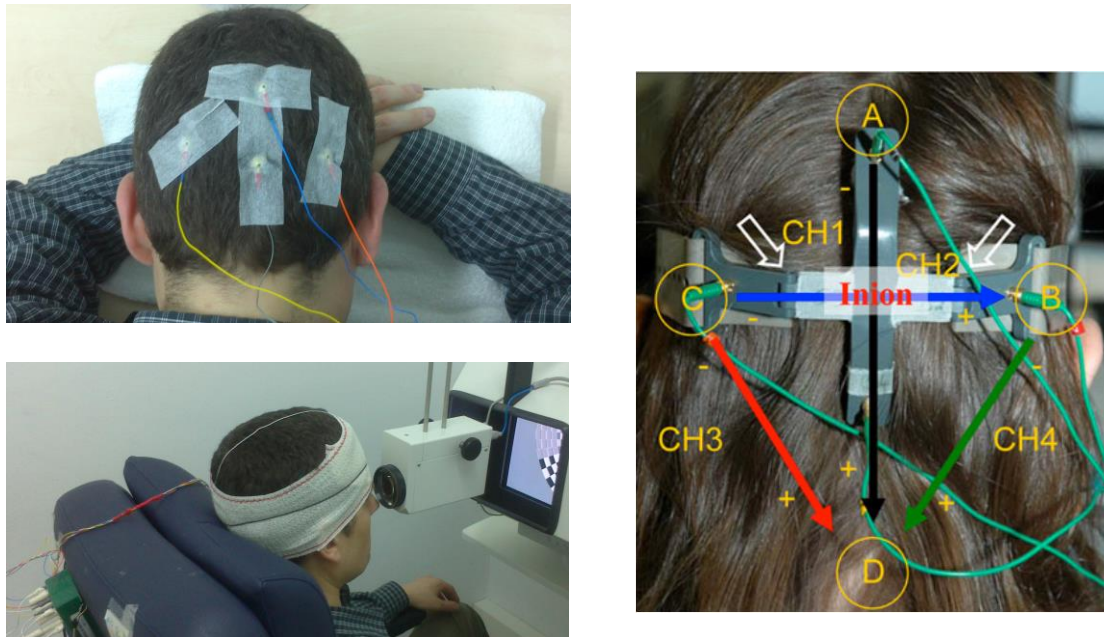


Figura 20 Fijación de electrodos mediante esparadrapo y venda (derecha) y cruz de fijación de electrodos (izquierda). Tomada de (Kaltwasser, Horn, Kremers, Juenemann, & Bergua, 2011).

2.6 Procesado

Amplificación

Como se ha mencionado anteriormente, el problema de las señales de PEVmf es su baja amplitud comparada con el ruido. Por ello deben ser amplificadas y filtradas en el ancho de banda de interés. **Se utiliza típicamente un amplificador diferencial que magnifica la diferencia de potencial entre el electrodo activo y el electrodo de referencia, permitiendo eliminar la componente común de ambos.** La componente común está asociado al ruido de línea y fisiológico presente en la medida, y la capacidad de un amplificador de eliminar este ruido se mide mediante la relación de rechazo al modo común (Common Mode Rejection Ratio: CMRR). Para las capturas de PEV (y por extensión de PEVmf) son aceptables amplificadores con CMRR de 100.000:1 (100 dB), aunque se recomienda que este valor sea mayor que 120 dB, con amplificación típica entre 20.000 y 50.000 (Odom et al., 2010). Además, deben presentar una impedancia de entrada de al menos 100 M Ω , poseer un buen aislamiento eléctrico para el paciente y cumplir las normas de seguridad clínica del país donde se realice la captura (por ejemplo, IEC 601-1 type BF specification). Los amplificadores comerciales más utilizados son los de la marca GRASS AMPLIFIER, especialmente los modelos P511J (Chen et al., 2003)(D. Hood, Ohri, et al., 2004) y el F_E5GH (FORTUNE et al., 2009; Nakamura, Ishikawa, Nagai, & Negi, 2011; Sen, Jayaraman, Gandhi, & Ravi, 2014).

Filtrado y digitalización.

Para ajustar el ancho de banda del filtro, hay que tener en cuenta que para patrones de PEV la energía está contenida mayormente en la franja de 3 Hz a 30 Hz (Odom et al., 2010)(Chen et al., 2003; D. C. Hood et al., 2006), debiendo filtrarse las frecuencias fuera de la banda de interés. La mayoría de los trabajos utilizan un filtrado paso banda con una frecuencia de corte inferior de 1

Hz y una superior de 100 Hz ([X Zhang, Hood, Chen, & Hong, 2002](#)), aunque también los hay con 3-100 Hz ([D. Hood et al., 2002](#))([Nakamura et al., 2011](#)) y 1-20 Hz.

Tras el filtrado analógico se debe digitalizar la señal. Para PEV se recomienda emplear conversores analógicos a digital con una resolución de al menos 12 bits. Muchos de los sistemas electrofisiológicos modernos ajustan la sensibilidad ($\mu\text{V}/\text{bit}$) automáticamente. Las frecuencias de muestreo y el tiempo de duración de cada registro para cada sistema son:

- VERIS: 500 ms de duración de registro muestreados a 1200 Hz (600 muestras).
- TerraVision: 832 ms de duración de registro muestreados a 600 Hz (500 muestras).
- AccuMap: 268 ms de duración de registro muestrados a 450 Hz (120 muestras).

Posteriormente se suele utilizar un filtrado digital. Sin embargo, como se ha dicho anteriormente, los registros de PEVmf no están tan normalizados y ello lleva a que haya diversos experimentos con diferentes configuraciones en cuanto al filtrado analógico o digital. Normalmente se utiliza la transformada rápida de Fourier (FFT): 1-30 Hz ([Park, Park, Chang, & Ohn, 2011](#)), 3-30 Hz ([Pieh, Hoffmann, & Bach, 2005](#)), 3-35 Hz ([D. C. Hood et al., 2006](#)) e incluso, 1-20 Hz ([A. I. Klistorner, Arvind, Garrick, Yiannikas, et al., 2010](#)). Estudios como los de ([D. Hood, 2003](#)) indican que el filtro aplicado (35 Hz) no modifica la amplitud o latencia de las señales; sin embargo, en ([A. I. Klistorner & Graham, 2001](#)) los autores concluyen que un filtrado analógico de 30 Hz puede incrementar la latencia de 2 a 3 ms. Sin embargo, en su trabajo ([A. I. Klistorner & Graham, 2005](#)) utilizaron un filtrado entre 1 y 20 Hz sin realizar ningún comentario sobre el efecto del filtrado en las formas de onda.

En ([Macfarlane, 2008](#)) se puede encontrar un estudio exhaustivo del efecto de filtrar en las capturas de PEVmf. En este trabajo se demuestra que el filtrado tras la adquisición mejora la

calidad de la señal, obteniéndose la mayor ganancia cuando se aplica un filtrado de 3 - 20 Hz (tras correlación cruzada) a las secuencias de PEVmf. Aunque de todos los posibles filtros la autora elige solo dos tipos de filtros para realizar el estudio: filtros Kaiser, por tener una respuesta de fase que minimiza la distorsión de la forma de onda, y filtros Bessel de primer orden, por la mínima distorsión que producen.

Medida de calidad de la respuesta mediante ventanas temporales

Un método ampliamente utilizado para abordar el estudio de las señales de PEVmf es definir una **ventana de señal** (SW, *signal window*) y una **ventana de ruido** (NW, del inglés *noise window*). La ventana de señal se define como el intervalo de tiempo en el que se presenta la respuesta evocada (mezclada con ruido), mientras que en la ventana de ruido se considera que no existe respuesta fisiológica al estímulo visual y sólo se registra ruido (X Zhang et al., 2002). No existe un consenso a la hora de definir los límites de ambas ventanas. En este apartado se explicará el método más ampliamente utilizado en el registro VERIS (500 ms de duración de registro), con valores de SW=45-150 ms, NW= 325-430 ms. (Figura 21).

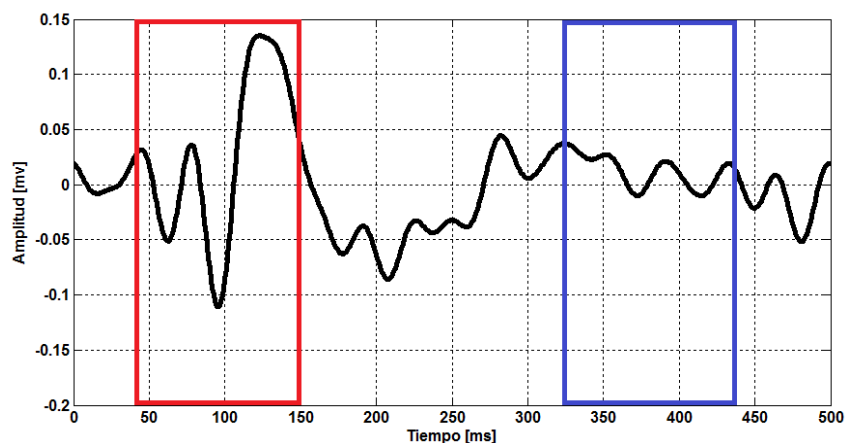


Figura 21 Ventana de señal y ventana de ruido.

Para cuantificar la calidad de los registros, se utiliza la relación Señal a Ruido (SNR). Para un canal determinado se define como la división del valor de RMS medido en la ventana de señal y el valor medio de RMS en todos los canales medido en la ventana de ruido.

La fórmula para calcular el valor de RMS en la ventana de señal para un ojo y sector determinado se realiza mediante la **Ecuación 1**. $N_{45-150 \text{ ms}}$ indica el número de muestras de la señal en el intervalo 45 - 150 ms:

$$S_{RMS}(X(k)) = \sqrt{\frac{\sum_{k=45 \text{ ms}}^{k=150 \text{ ms}} (X(k) - \text{media}(X(k)_{45-150 \text{ ms}}))^2}{N_{45-150 \text{ ms}}}} \quad \text{Ecuación 1}$$

El valor RMS en la ventana de ruido (RMSN) se obtiene con una expresión similar (**Ecuación 2**), pero se utiliza el valor obtenido de promediar los sesenta sectores de un mismo canal y considerando las muestras de la ventana de ruido en el intervalo de 325-430 ms. La fórmula final de cálculo de la relación señal-ruido del registro $X(k)$ se define por la **Ecuación 3**:

$$\overline{N_{RMS}} = \frac{1}{60} \sum_{j=1}^{j=60} \sqrt{\frac{\sum_{k=325 \text{ ms}}^{k=430 \text{ ms}} (X(k) - \text{media}(X(k)_{325-430 \text{ ms}}))^2}{N_{325-430 \text{ ms}}}} \quad \text{Ecuación 2}$$

$$SNR = \frac{S_{RMS}(X(k))}{\overline{N_{RMS}}} \quad \text{Ecuación 3}$$

En el trabajo de (Fortune, Zhang, Hood, Demirel, & Johnson, 2004) concluyeron que registros cuyo valor de SNR fuese superior a 1.7 (0.23 en escala logarítmica) presentaban suficiente nivel de señal respecto al ruido para poder ser usados.

Mejor canal

El cálculo de SNR está íntimamente relacionado con los métodos de registro de varios canales. Se ha comprobado que se obtienen mejores resultados en la interpretación de las señales de PEVmf si por cada uno de los sectores se procesa el mejor canal: el que tiene una SNR mayor entre los 6 canales disponibles por sector. A modo de ejemplo, en (D. Hood et al., 2002) se ha

comprobado que el 79% de los sectores en sujetos sanos presentan una calidad de señal aceptable, pero si se selecciona el mejor canal, este porcentaje sube hasta el 93%. A nivel clínico, el criterio del mejor canal se puede considerar como un método estándar.

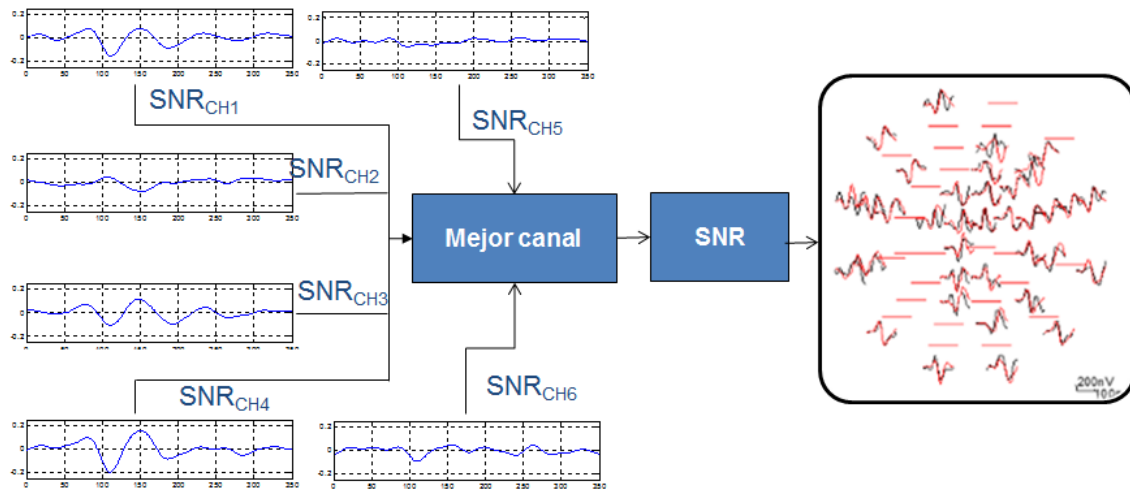


Figura 22 Selección del mejor canal en función del valor de SNR

De manera esquemática, los pasos a realizar se muestran en la **Figura 22**. Para cada canal, se calcula la SNR. Después, dentro de cada sector, se elige el canal con mayor SNR, y se comprueba si la SNR de este canal está por encima del valor de SNR umbral. Si está por encima, se utiliza para los cálculos de amplitud y de latencia, y si está por debajo, el sector se descarta.

2.7 Mejora de la calidad de la respuesta

Como sucede en cualquier registro de señales electrofisiológicas, las señales de los PEVmf están contaminadas por ruido. En el caso de estímulos contraste-reverso, la amplitud de las señales de PEVmf **está en el orden de nano voltios siendo cercana a cero, incluso en sujetos de control**, en ciertas posiciones debido a las dobleces locales del córtex (X Zhang et al., 2002). Entre las fuentes que contribuyen al ruido están las interferencias debidas a otras señales fisiológicas: las

ondas alfa del EEG, las señales provocadas por la tensión de los músculos del cuello, ECG, EOG, etc. También contribuyen de manera importante las interferencias debidas a la red o a otros equipos electrónicos.

Una opción para mejorar la calidad de la señal es desarrollar nuevos estímulos visuales. En el trabajo de (James, Ruseckaite, & Maddess, 2005) utilizaron tres tipos de estimulación distintas (cambio rápido de contraste, patrones de pulso rápidos y patrones de pulsos lentos), llegando a desarrollar un modo llamado “temporalmente escaso”. Obtuvieron valores de SNR 1.94 veces más grandes que con el estímulo típico y redujeron el tiempo de duración de la prueba hasta un 75%. En el trabajo (Horn, Selle, Hohberger, & Kremers, 2015) desarrollaron un estímulo de estado estacionario (steady-state) obteniendo valores de SNR aceptables en un tiempo menor que la prueba típica, pero sin entrar a valorar su capacidad diagnóstica.

Pocos estudios se han centrado en la mejora de la calidad de la señal aplicando métodos de procesado de señal. En la mayoría de los casos, este procesado se limita a un filtrado paso banda en los amplificadores analógicos, con una amplia variedad de frecuencias de corte: de 3 a 100 Hz (Bengtsson, Andréasson, & Andersson, 2005; Grover et al., 2008), de 1 a 100 Hz (Parisi et al., 2010; Shimada, Horiguchi, & Nakamura, 2005) y de 1 a 20 Hz (A. I. Klistorner, Arvind, Garrick, Graham, et al., 2010; Sriram et al., 2012). En otros trabajos se incluyó además un filtro digital basado en la transformada rápida de Fourier, con diferentes frecuencias de corte: de 1 a 30 Hz (Park et al., 2011), de 3 a 30 Hz (Herbik, Hölzl, Reupsch, & Hoffmann, 2013; Pieh et al., 2005) y de 3 a 35 Hz (D. Hood et al., 2002; X Zhang & Hood, 2004).

De los escasos métodos más sofisticados de procesado de señal utilizados en trabajos anteriores, destacan los siguientes.

- En (X Zhang & Hood, 2004) se buscaron técnicas que permitieran aislar componentes del córtex visual primario con una alta SNR; para ello emplearon el **análisis de componentes principales (PCA, principal component analysis)** ya que no se necesita ningún tipo de modelo previo, solo las capturas de los canales. PCA es una transformación lineal ortogonal que transforma una serie de variables según un criterio, en este caso la variación (varianza), y que es implementado mediante la descomposición en valores singulares (SVD: singular value decomposition). Con un pequeño número de componentes principales (2 o 3) era posible reconstruir una señal de PEV y el mismo número permitía reconstruir una señal de PEVmf. En cualquier caso (X Zhang & Hood, 2004) consideraron que la primera componente del PEVmf era suficiente para estudiar el procesamiento visual de V1. El mismo grupo de investigación además de utilizar la técnica de PCA incorporó los kernels de orden superior (X Zhang & Hood, 2004). Se consiguió aumentar la SNR empleando PCA, ya que empleando pocas componentes principales, la energía del ruido se reduce en mayor grado que la de la señal; a medida que aumentaban las componentes se reducía la SNR. Eligiendo el número de componentes adecuado se conseguía además reducir la tasa de falsos negativos, esto es, ruido que es clasificado como señal. En cuanto a seleccionar núcleos de orden superior, se hizo porque si no hay contaminación de otros núcleos, cada núcleo o porción es independiente de los demás y contiene información no redundante que puede mejorar la SNR de la señal de PEVmf si se combinan ponderadamente las componentes principales de los kernels de orden superior.
- En el trabajo de (Fernández et al., 2015) aplicaron el **método de Prony** para el filtrado de registros de señales de PEVmf, encontrando una mejora significativa de la SNR de los mismos si se filtraban con el método original de Prony, pero tal vez no tan alta como para justificar el uso del nuevo método. Este aumento obtuvo más sectores analizables,

pero no consiguieron mejorar a la vez las tasas de verdaderos y falsos positivos. Realizando el filtrado con el método de Prony por mínimos cuadrados (Fernández et al., 2015) obtuvieron una mejora de la SNR mucho mayor que en el caso del método original de Prony y el filtrado paso bajo ideal, pero provocó también un aumento de las tasas de verdaderos y falsos positivos a la vez, siempre teniendo en cuenta el límite definido en (X Zhang et al., 2002). Modificando el límite de SNR se han obtenido mejores resultados en la tasa de verdaderos positivos sin modificar la tasa de falsos positivos que se obtiene con el FPB.

- En (M. O. del Castillo, De-Santiago, Fernández, & Boquete, 2015) se desarrolló una técnica que implementaba un filtro cuya atenuación no es constante en la banda de (0 a 50) Hz (como cabría esperar de un filtro ideal) sino que presentaba distintas atenuaciones en frecuencia calculada por reiteración. Tras filtrar los PEVmf con este nuevo filtro se obtuvieron secuencias con una mejor SNR que en el caso del filtrado típico de 1 a 35 Hz y además se consiguió reducir la variabilidad entre pruebas consecutivas.
- En (M. O. del Castillo et al., 2014) se filtraban las señales de PEVmf capturadas de un grupo de sujetos sanos mediante un **filtro de Wiener** en el que la entrada de referencia de ruido es una extensión periódica de la ventana de ruido de la propia señal; la señal resultante es filtrada con un FPB de (1 a 35) Hz.
- En el trabajo de (Thie et al., 2012) utilizaron las funciones madre de Wavelet Gaussianas de segundo orden para correlacionarlas con las señales originales y calcular diferencias temporales entre ambas.

- Finalmente, en (M. O. del Castillo, De-Santiago, Boquete, & Blanco, 2015) se presentó un cancelador adaptativo de **ruido (ANC, adaptative noise canceller)** muy similar al filtro de Wiener anterior. El ANC constaba de dos entradas: una para la señal de PEVmf capturada (entrada primaria) contaminada por ruido, y la otra únicamente para ruido (entrada de referencia). El ruido se estimaba a partir de la descomposición de una señal real mediante la transformada wavelet discreta. Se empleó un cancelador de ruido (Wiener-Hopf) para separar el ruido de la señal, que posteriormente era filtrada con un FPB de 1 a 35 Hz.

2.8 Medida de amplitudes

Definición de amplitud

En electrofisiología, se conoce como amplitud la máxima variación de tensión respecto a la posición de reposo o basal debida al estímulo presentado. En el caso de PEVmf, la amplitud depende de la diferencia de potencial debida a la suma de los potenciales de acción presentes en la zona V1 del córtex visual. **Múltiples estudios han demostrado la reducción en los valores de amplitud en pacientes de NO y EM** (Sen et al., 2014), (A. I. Klistorner, Arvind, Nguyen, Garrick, Paine, Graham, & Yiannikas, 2009), (Laron, Cheng, Zhang, Schiffman, et al., 2009).

La amplitud generada se ve afectada por el nivel de actividad cerebral, influyendo sobre la medida la posición de la cisura calcarina respecto al inión, el grosor del hueso craneal, y la conductividad de la superficie. Debido a las diferencias anatómicas entre sujetos, la amplitud presenta el problema de la variabilidad entre sujetos. En el trabajo de (Fortune et al., 2004) hicieron un estudio de variabilidad utilizando distintos grupos demográficos concluyendo que la edad y el sexo influían poco en la variabilidad de la medida.

Métodos de medida de amplitud

Diferentes métodos se han utilizado en las pruebas de PEVmf para cuantificar y medir la amplitud de las señales. Todas estas medidas se realizan en la ventana de señal.

- Uno es seleccionar el **mayor valor de amplitud de máximo a mínimo** (PaP: Pico a Pico). Es fácil de medir, y su valor en μV es fácilmente entendible, pero es poco fiable en señales de PEVmf contaminadas con ondas alfa o con ruido en alta frecuencia (X Zhang et al., 2002).
- El valor eficaz (**RMS, root mean square**) mejora el criterio PaP ya que no depende de una característica concreta de la respuesta, sin embargo, sigue siendo distorsionado por las ondas alfa o el ruido de alta frecuencia (D. Hood, 2003).
- La **SNR** mejora los criterios anteriores ya que es más robusta que el RMS o la PaP a variaciones de sujeto, laboratorio o temporales. Se pueden encontrar diferentes criterios para calcular la SNR; por ejemplo, Klistorner y Graham combinaban los dos conceptos anteriores, dividiendo el valor PaP entre el RMS del ruido para obtener una aproximación de la SNR (A. I. Klistorner & Graham, 2005). En (X Zhang et al., 2002) se estudiaron tres criterios distintos, destacando la SNR calculada a partir de la media de ruido de la ventana de ruido (mnSNR *mean noise window* SNR), ya que posee una menor tasa de falsos positivos; su implementación se corresponde con **Ecuación 1**, **Ecuación 2** y **Ecuación 3**. La mnSNR es la medida de calidad de los registros de PEVmf más ampliamente utilizada (Macfarlane, 2008).
- En (M. Ortiz Del Castillo et al., 2015) presentaron un nuevo método basado en el **porcentaje de energía (PoE)** total contenido en la ventana de señal respecto a la energía total del

registro. Una secuencia ideal (sin ruido y con toda la respuesta del PEVmf concentrada en la ventana de señal) tendría un valor de PoE del 100 %, mientras que una secuencia que no presenta respuesta al estímulo tendría un valor aproximado del 21 %.

Para solucionar los problemas de variabilidad debido a las diferencias anatómicas entre sujetos, se utilizan las medidas interoculares. La posición del córtex visual con respecto a los electrodos es la principal fuente de variabilidad entre sujetos, pero esta contribución afecta por igual a los dos ojos, por lo que permite la detección de cambios unilaterales sin necesidad de referencia a valores de bases de datos (por ejemplo, en el caso de NO). Si los cambios son unilaterales, esta técnica es menos aplicable. En sujetos sanos, estas respuestas son prácticamente idénticas (D. Hood, Zhang, et al., 2000).

2.9 Medida de latencias.

Definición de latencias

Uno de los parámetros más estudiados de las señales de los PEVmf es la latencia. Este término se refiere al tiempo transcurrido desde que se genera el estímulo visual hasta que llegan las señales al córtex visual. La medida de la latencia se realiza identificando ciertas características sobre la señal registrada, normalmente un máximo (ya sea positivo o negativo) en la señal. También se suelen usar los términos “tiempo implícito” y “tiempo de pico”.

La latencia permite detectar y cuantificar procesos de inflamación, desmielinización (A. Klistorner et al., 2008) y neurodegeneración (A. I. Klistorner et al., 2012). La latencia representa cualitativamente las variaciones en la conducción, debido a que la velocidad de conducción decrece en las fibras desmielinizadas por el cambio de conducción saltatoria a conducción

continua. Se ha demostrado su eficacia respecto a otros métodos en detección de procesos de desmielinización, pues en ciertos casos no hay pérdida de sensibilidad en el campo visual (campimetría normal y amplitudes de los PEVmf normales) pero sí hay incremento en la latencia (Yang et al., 2007). La latencia puede cuantificarse en tres casos distintos: **monocular**, **interocular**, y **progresión**.

La medida de latencia monocular.

La latencia monocular mide el retraso en la propagación del estímulo para un único ojo de un sujeto. En clínica es utilizada para la detección de fallos y defectos en el campo visual ya sea por daños en las células ganglionares o en el nervio óptico (A. I. Klistorner, Graham, Grigg, & Billson, 1998).

La medida de latencia interocular.

La medida interocular compara las respuestas de los PEVmf obtenidas por la estimulación monocular de cada ojo. En sujetos sanos, estas respuestas son prácticamente idénticas (D. Hood, Zhang, et al., 2000). Por ello, en caso de daño unilateral (un solo ojo dañado) afectará de una manera clara a la medida interocular y podrá ser fácilmente detectado (D. Hood, Zhang, et al., 2000; D. Hood & Zhang, 2000; A. I. Klistorner & Graham, 2000). En cambio, en casos de afección binocular, esta comparación es menos efectiva.

La medida de progresión en latencias

Se define la medida de la progresión de la latencia de la señal entre dos o más pruebas realizadas en diferentes fechas. La comparación entre valores de latencia entre pruebas realizadas distintos días permite en la práctica clínica monitorizar la evolución de la afección en la vía visual.

Para justifica su utilidad hay dos factores claves:

- Una **buena repetibilidad** de latencias PEVmf a lo largo del tiempo en sujetos sanos (Baseler et al., 1994; A. I. Klistorner & Graham, 1999).
- Distintos estudios han demostrado **cambios evidentes** en los resultados en latencia en durante el período de recuperación de la vía visual, tanto en los valores monoculares como en los valores interoculares (D. Hood, Odel, & Zhang, 2000; A. Klistorner et al., 2008).

La medida de latencia mediante método manual.

La manera más sencilla es la medida manual, en la que entre 1 y 3 observadores realizan la medida, y después se toma la media. Antes de realizar la medida, los observadores primero deben inspeccionar las trazas para excluir registros demasiado ruidosos (como por ejemplo en (Wolff, Bearse, Schneck, Barez, & Adams, 2010), donde se realizó la medida por tres especialistas distintos). Esto también viene provocado porque el paquete básico de los sistemas comerciales normalmente no incluye análisis automáticos. La principal desventaja es el tiempo que se pierde en este procesado, que lo hace inaplicable en la práctica clínica y que es subjetivo pues depende del criterio de cada especialista. Para reducir el tiempo de proceso, una alternativa es agrupar y promediar sectores, pero conlleva limitar la capacidad de la prueba para detectar daños sectoriales. En esta línea de agrupar para reducir el número de señales a analizar (Bengtsson et al., 2005) promedia los 60 sectores en diferentes agrupaciones (todo el ojo, cuadrantes, zona central).

La medida de latencia mediante métodos automáticos.

Los métodos de medida automática de latencia de señales de PEVmf aseguran unos mejores resultados, pues su valor ya no depende de un observador subjetivo, sino de parámetros objetivos, consiguiéndose además un ahorro considerable en el tiempo de procesamiento de la

información. Los dos principales métodos son la **medida de segundo pico** (medida del tiempo implícito desde que se produce el estímulo hasta que aparece el segundo máximo en la señal), y la **medida de correlación cruzada** (búsqueda de desplazamiento mediante correlación cruzada entre una plantilla y la señal) (D. Hood, Ohri, et al., 2004; A. I. Klistorner et al., 2014; Thie et al., 2012).

2.10 Aplicaciones clínicas de los PEVmf

Aunque esta tesis esté centrada principalmente en pacientes de EM, se ha incluido la **Tabla 1** en la que se incluye un listado de artículos de investigación donde se ha aplicado satisfactoriamente al estudio de otras enfermedades en las que la vía visual se ve afectada

Tabla 1 Afecciones de la vía visual y PEVmf.

Enfermedad	Referencias (Ejemplos)	Resultados
Glaucoma	(Bach, 2006; Chen et al., 2003; D. Hood, 2003; D. Hood, Zhang, & Winn, 2003; Rodarte et al., 2006)	Se demuestra la utilidad de PEVmf para la detección y estudio del glaucoma, utilizando amplitudes, latencias interoculares y monoculares.
Drusas del nervio óptico.	(Grippe et al., 2009)	Se produce un retraso en latencias en pacientes de ODD.
Retinitis pigmentosa	(Parisi et al., 2010)	Se encuentra correlación entre las pruebas PEVmf y mfERG en pacientes de retinitis pigmentosa.
Diabetes	(Wolff et al., 2010)	La latencia en paciente de diabetes es significativamente mayor comparada con controles.

Enfermedad	Referencias (Ejemplos)	Resultados
Apnea del sueño	(Gutiérrez-Díaz, Pérez-Rico, de Atauri, Mencía-Gutiérrez, & Blanco, 2012)	Se detectan con la prueba PEVmf daños subclínicos no encontrados con otras técnicas.
Degeneración macular.	(Sabeti, James, Essex, & Maddess, 2013)	La prueba PEVmf detecta daños en la retina debido a la degeneración macular

2.11 Conclusiones del capítulo

La técnica de los PEVmf ha sido desarrollada durante los últimos 25 años e incluida en la clínica para ayudar al diagnóstico de enfermedades ópticas y neurológicas. Este capítulo ha servido para ofrecer una perspectiva amplia de la situación actual de la técnica de los PEVmf y de los avances que han ido apareciendo a lo largo de este tiempo. Se han estudiado los distintos elementos que constituyen un sistema de adquisición de PEVmf y se ha realizado una revisión de sus características y su evolución con el desarrollo de la técnica multifocal.

Se han revisado distintos métodos de procesado y análisis de las señales de PEVmf, algunas encaminadas a la mejora de la calidad de las capturas y otras a la obtención de características, haciendo hincapié en el cálculo de los dos parámetros más utilizados (amplitud y latencia) que permitan un estudio posterior más profundo.

CAPÍTULO 3

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3 OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1 Introducción al capítulo

La aparición de los primeros síntomas o brotes no basta para determinar qué individuos desarrollarán esclerosis múltiple. El diagnóstico definitivo suele retrasarse tanto por el carácter transitorio de la enfermedad en sus inicios, como por los largos períodos de tiempo que separan unos brotes de otros, así como por la ausencia de una prueba totalmente específica para identificarla.

Dada esta falta de una prueba específica, la búsqueda de factores pronósticos de la esclerosis múltiple es de gran importancia, con el fin de prever la evolución de los pacientes en riesgo de desarrollar EM y poder establecer lo antes posible el tratamiento más adecuado en cada caso.

El análisis de la amplitud y latencia de las señales de PEVmf permite obtener indicadores sobre el nivel de degeneración axonal y desmielinización-inflamación en la vía visual. Aunque la calidad de estas medidas se ha incrementado mediante mejoras en las diferentes fases de adquisición y procesamiento de los registros, se considera que mediante la utilización de nuevas técnicas de procesamiento, todavía existe margen para incrementar la capacidad diagnóstica en EM.

3.2 Objetivos

El objetivo general de esta tesis doctoral es proponer nuevos métodos de procesamiento de las señales de potenciales evocados multifocales para evaluar objetivamente la vía visual en pacientes en diferentes niveles de riesgo de sufrir esclerosis múltiple y mejorar su aplicabilidad

a la práctica clínica. Se pretende obtener valores fiables de amplitud y latencia de las señales con el fin de mejorar el diagnóstico precoz de EM.

Se plantean los siguientes objetivos parciales:

- Investigar los métodos de medida de amplitud de las señales de PEVmf que permitan una mejor caracterización del nivel de degeneración axonal de la vía visual, y en consecuencia, que contribuyan al diagnóstico de EM.
- Determinar a través de un estudio topográfico de las respuestas de amplitud en el campo visual las regiones que permitan un mejor diagnóstico.
- Estudiar las opciones de mejora de los métodos actuales de medida de progresión de latencia y proponer soluciones más adecuadas.
- Procesamiento de los registros de PEVmf mediante la técnica de descomposición empírica en modos, propuesta de nuevos métodos de medida de amplitud y latencia interocular y evaluación de la capacidad diagnóstica del nuevo método.

3.3 Hipótesis.

La aplicación de nuevas técnicas de procesado de los registros de PEVmf puede contribuir a la obtención de medidas más robustas de amplitud y latencia en estas señales y en consecuencia mejorar la capacidad diagnóstica de EM.

En concreto:

- La medida de la intensidad o amplitud de los registros de PEVmf mediante métodos robustos que no dependen de la forma de onda aplicados a determinadas regiones del campo visual, permitirá obtener una valoración precisa del nivel de degeneración axonal.
- La medida de la progresión de latencia monocular de las señales de un paciente es más precisa si en vez de realizar la correlación de las señales con una plantilla externa, se comparan los registros de ese mismo paciente en las diferentes sesiones de captura.
- La descomposición de una señal de PEVmf mediante el modo de descomposición empírica en modos permitirá mejorar la discriminación, a través del análisis de amplitud, entre registros provenientes de distintos grupos de pacientes de EM y mejorará el cálculo de latencias interoculares

CAPÍTULO 4

PACIENTES Y MÉTODOS

4 PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 Introducción al capítulo

Este capítulo presenta los principales aspectos comunes a todos los estudios realizados en esta tesis. Se describen las bases de datos utilizadas y las principales características demográficas de los sujetos participantes. Se explica el método de captura de las señales PEVmf (equipo de captura, colocación de electrodos, procesamiento de señales...). Para la correcta valoración de los métodos de análisis propuestos, se describen los procedimientos matemáticos que permiten obtener la significación de los resultados obtenidos.

4.2 Base de datos de pacientes

Se ha realizado un estudio transversal utilizando cuatro bases de datos de pacientes (ver **Tabla 2**).

Tabla 2 Resumen de pacientes.

	Controles	RIS	CIS	EM
Sujetos (n)	24	15	28	28
Edad (años)	30.3±7.6	39±7.8	30.3± 9.6	34.4±10.1
Relación M/F	10:14	5:10	10:18	7:21
Ojos NO	0 (0%)	0(0%)	12 (21%)	37 (66%)
Ojos no-NO	48 (100%)	30(100%)	44 (79%)	19 (34%)
EDSS	0	0	0.9± 0.8	1.26±1.62

El protocolo de estudio siguió la Declaración de Helsinki y todos los pacientes presentaron su consentimiento por escrito. Los registros y el historial médico fueron obtenidos en el

Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá, por los doctores D. Román Blanco y Dña. Consuelo Pérez Rico, ya sea porque se registraron en la propia Universidad, o en colaboración con otros hospitales y grupos de investigación de Madrid.

- Grupo de **24 sujetos de control** que presentaron un examen visual y neurológico normal. Además, sobre 9 de estos sujetos se repitió la prueba PEVmf en menos de 24 horas, por el mismo personal médico y el mismo equipo de registro.
- Un grupo de **15 pacientes con Síndrome Radiológico Aislado (RIS)**. Estos sujetos presentaron de forma incidental lesiones en la sustancia blanca del sistema nervioso central por RM indicativas de EM y cumplen criterios de Barkhof/Tintoré para diseminación en espacio, pero no presentan signos ni síntomas de la enfermedad ([Moore & Okuda, 2009](#)).
- Un grupo de **28 pacientes con Síndrome Clínico Aislado (CIS)**. En este estudio se han incluido pacientes que presentan un primer episodio clínico que sugiere desmielinización del SNC, incluyendo el nervio óptico, la médula espinal, el encéfalo, que no puede ser debido a otras enfermedades inflamatorias, pero sin presentar evidencia radiológica de “esparcimiento”. Los criterios de exclusión fueron NO bilateral, aguda o atípica, errores de refracción de más de 5 dioptrías, o cualquier otra enfermedad en su historial que pudiese afectar al sistema visual ([Pérez-Rico et al., 2014](#)).
- Un grupo de **28 pacientes con esclerosis múltiple (EM)** diagnosticada de acuerdo a los criterios de McDonald. Todos los pacientes sufrieron un episodio de NO al menos seis meses antes de ser incluidos en el estudio, por lo que se asegura que se ha completado

la degeneración axonal retrógrada (avanza desde el córtex hasta el cuerpo celular) en la RFNL³. El diagnóstico de NO se basó en hallazgos clínicos como pérdida de visión unilateral, dolor en el ojo producidos por el movimiento, defecto pupilar aferente y deficiencia en la visión de color. El criterio de inclusión fue pacientes con diagnóstico de EM por más de 10 años, independientemente del subtipo de la enfermedad o el uso de fármacos inmunomoduladores y con un marcador EDSS<7. Los criterios de exclusión fueron NO aguda o atípica, errores de refracción >5 dioptrías o astigmatismo, o cualquier historia de otras enfermedades neurológicas o visuales (p. e. glaucoma, cataratas) que pudiese afectar a la vía visual.

Tanto el grupo CIS como el grupo EM han sido divididos en dos subgrupos, considerando ojos afectados por NO y los ojos no afectados por NO (Blanco et al., 2014). La tabla incluye para estos dos grupos el valor promedio de EDSS (explicado en el apartado 1.5)

4.3 Método de registro de los PEVmf

El registro de la prueba PEVmf se realizó mediante estimulación monocular con el sistema de captura VERIS 5.1 (Electro-Diagnostic Imaging Inc. San Mateo, EEUU).

Preprocesado de la señal.

Para la captura de las señales se colocaron (4+1) electrodos sobre el cuero cabelludo. Uno como tierra en la frente, uno como referencia en la nuca y tres electrodos activos sobre la nuca. A partir de esta configuración se obtuvieron 6 canales, tres canales directos (diferencia de

³ El parámetro RFNL mide el espesor de la retina en la prueba OCT (Tomografía de coherencia óptica)

potencial entre el electrodo de referencia y cada electrodo activo) y tres canales derivados (diferencia de potencial entre los electrodos activos) que se calculan mediante software (ver **Figura 23**). Las señales son amplificadas (10^5) y filtradas en el rango de frecuencia de 3 a 100 Hz (P511J preamplifier; Grass Instruments, Rockland, MA) y muestreadas a 1200 Hz. La impedancia de los electrodos se mantuvo por debajo de 2 K Ω .

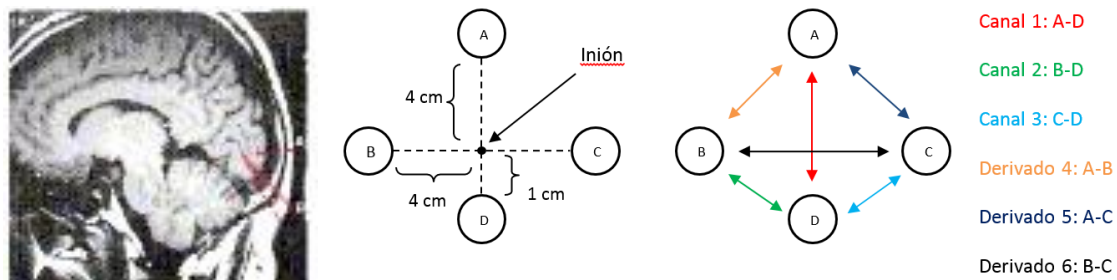


Figura 23 Ubicación (izquierda) y posicionamiento (derecha) de los electrodos.

El estímulo utilizado era una diana de sesenta sectores de 44º de diámetro corticalmente escalada, con una luminancia media de 66 cd/m² y un contraste de Michelson del 95%. Cada sector se componía de 16 casillas (8 blancas y 8 negras). Las casillas cambiaban de contraste mediante una secuencia pseudoaleatoria (secuencia-m) y con frecuencia de 75 Hz. Se pidió a los sujetos que enfocasen continuamente el centro de la diana de estímulos (marcado con una X). Para controlar el correcto enfoque del paciente, el ojo era supervisado continuamente por un técnico mediante una cámara incluida en el sistema VERIS. Dos registros de 7 minutos cada uno se obtuvieron para cada ojo y posteriormente fueron promediados (la primera componente del kernel de segundo orden). El análisis y preprocesamiento se realizó con programas propios escritos en Matlab (Matlab, Mathworks Inc., Natick, MA).

Selección del mejor canal

Todos los cálculos (salvo que se indique lo contrario) se han realizado utilizando el canal con mayor calidad de la señal, basándose en el valor de relación señal a ruido (ampliamente explicado en el apartado 2.6). Para calcular esta relación señal a ruido se utilizó una ventana de señal, definida entre 45 ms-150 ms (considerando que dentro de ella está contenida la señal debida al potencial evocado) y una ventana de ruido definida entre 325 y 430 ms, considerándose que dentro de ella sólo se registra ruido. Para obtener una señal de ruido más precisa, las ventanas de ruido se promedian entre los 60 sectores. Finalmente, el valor de SNR para un ojo, canal y sector específico se define como el ratio entre el valor de RMS medido en la ventana de señal y el promedio de RMS de las ventanas de ruido de los 60 sectores de ese mismo canal (X Zhang et al., 2002). Una vez calculado el valor de SNR de cada uno de los seis canales de un sector, se seleccionó el que presentase mayor valor de SNR. Si el valor de SNR del mejor canal estaba por debajo de 1.7 (equivalente a 0.23 si se utilizan unidades logarítmicas), se consideraba que el sector era no analizable y se desechaban las señales.

4.4 Métodos matemáticos

Estudios estadísticos

El diseño del estudio y el análisis estadístico está basado en directrices específicas para oftalmología publicadas en los siguientes trabajos: (Armstrong, 2013; Fan, Teo, & Saw, 2011). Para comprobar si una serie de datos seguía una distribución normal se utilizó el *test de Kolmogórov-Smirnov*. La prueba *t-test de Student* se utilizó para comprobar si las medias de las poblaciones eran significativamente diferentes. Según el caso, se utilizó el *test pareado* (dos pruebas distintas sobre una misma población) o el *test no pareado* (dos poblaciones distintas). Para buscar diferencias significativas en comparaciones entre más de dos grupos se utilizó el *test one-way ANOVA* combinado con *Tukey's post-hoc* análisis. La versión 22 del software SPSS (SPSS

Inc., Chigaco, IL, EEUU) se utilizó para realizar los cálculos estadísticos. El valor de significancia asignado es de $p < 0.05$.

La Curva ROC

La curva de característica operativa del receptor (ROC, receiver operating characteristic curve) es una representación de la sensibilidad (probabilidad de clasificar como enfermo a un paciente realmente enfermo), frente a la tasa de falsos positivos (equivalente a 1-especificidad, siendo ésta la probabilidad de clasificar como sano a un sujeto sano), desarrollada por operadores de radar pero actualmente ampliamente utilizada en la investigación clínica (Bamber, 1975).

Se utilizó el parámetro AUC de la curva ROC (Bamber, 1975) para cuantificar la eficacia de cada parámetro a la hora de discriminar entre grupos. El parámetro AUC (área bajo la curva ROC) se calculó mediante un método de integración numérica trapezoidal. Un valor de $AUC = 0.5$ implica una superposición completa de las distribuciones (no es posible diferenciar); valores superiores a 0.5 significan que las dos distribuciones no coinciden completamente. Si las distribuciones no coinciden en ningún punto (discriminación perfecta), el valor de AUC es 1.0.

A modo de ejemplo se presenta la **Figura 24** tomada de un ejemplo real (Laron, Cheng, Zhang, Schiffman, et al., 2009) de clasificación de ojos afectados contra ojos sanos. En ella se muestran cuatro curvas ROC (A, B, C, D) obtenidas mediante cuatro métodos distintos. Se comprueba que la curva más cercana al punto de perfecta clasificación (Sensibilidad=1, Especificidad=1) es aquella con mayor valor de AUC (caso C, $AUC = 0.96$).

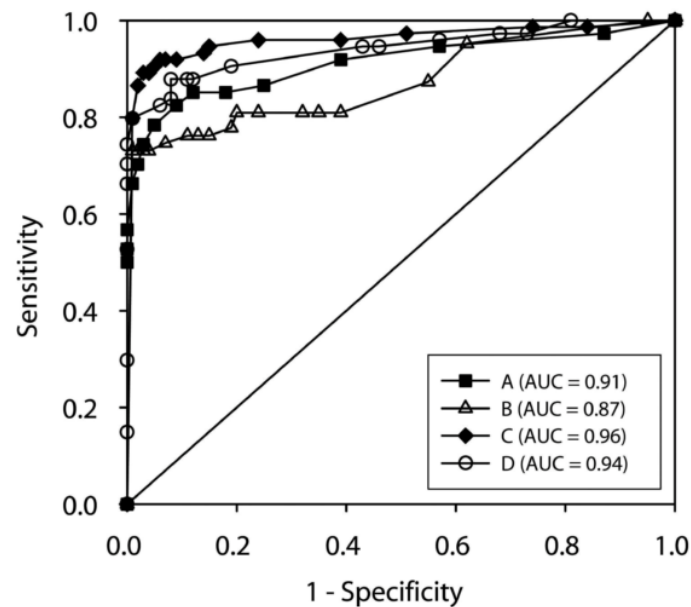


Figura 24 Ejemplo de curva ROC tomada de (Laron, Cheng, Zhang, Schiffman, et al., 2009).

Coeficientes de variabilidad

Para comparar el grado de repetibilidad de dos o más métodos se han utilizado los coeficientes de variabilidad (CV). Permiten cuantificar el grado de variación presente en un conjunto de medidas. Si el CV se calcula sobre una muestra que se considera homogénea (por ejemplo, en un grupo únicamente de sujetos sanos), el valor del coeficiente de variabilidad debería ser prácticamente cero. Según aumenta su valor, disminuye la capacidad de la prueba para distinguir entre cambios reales debidos a la enfermedad o cambios puramente aleatorios. Debido a su utilidad, este parámetro ha sido utilizado en varios trabajos relacionados con PEVmf (A. I. Klistorner & Graham, 2001; Mousa, Cubbidge, Al-Mansouri, & Bener, 2014).

El coeficiente de variabilidad intra-sujeto representa la variabilidad entre los 60 sectores de un mismo sujeto. Es decir, representa la variabilidad entre las distintas localizaciones del campo visual. Primero se calcula el coeficiente de variabilidad para cada sujeto i (Ecuación 4) y después se promedian los valores de los N sujetos de la base de datos (Ecuación 5)

$$CV_{sujeto}^i = \frac{Desviación_estándar_{60_SECTORES_SUJETOi}}{Media_{60_SECTORES_SUJETO_i}} \quad \text{Ecuación 4}$$

$$CV_{INTRA} = Media(CV_{sujeto}^{i=1...N}) \quad \text{Ecuación 5}$$

El coeficiente de variabilidad inter-sujeto se calcula como la desviación estándar de los valores de cada sujeto dividida por la media de todos los sujetos.

$$CV_{INTER} = \frac{Desviación_estándar_{TODOS\ LOS\ SUJETOS\ DE\ LA\ BASE\ DE\ DATOS}}{Media_{TODOS\ LOS\ SUJETOS\ DE\ LA\ BASE\ DE\ DATOS}} \quad \text{Ecuación 6}$$

Relación entre parámetros.

Para estudiar la relación entre dos variable, cualesquiera, en este trabajo se seleccionaron dos coeficientes ampliamente utilizados en estudios estadísticos (Fan et al., 2011; McCrum-Gardner, 2008):

- El coeficiente de correlación de Pearson (representado por un r).
- El coeficiente de correlación de Spearman (representado por la letra griega ρ).

La principal diferencia entre ambos, a efectos del presente trabajo, es que el segundo se emplea cuando no se cumple la condición de normalidad de las muestras. Los coeficientes de correlación muestran el grado de relación lineal que existe entre dos variables cuantitativas (u ordinales en el caso de Spearman). Toman un valor comprendido entre -1 y 1, donde un -1 indica una relación lineal perfecta invertida, 0 indica que no existe relación y 1 que existe una relación lineal perfecta directa. Es importante destacar que una relación perfecta no implica causalidad, es decir, no se puede afirmar que una sea causa de la otra o viceversa.

4.5 Conclusiones del capítulo

En este capítulo se ha descrito a la población de pacientes y controles de quienes se obtuvieron las señales para analizar, y el método y aparatos empleados en tal captura. También se han presentado los análisis estadísticos que se emplearon para determinar si los resultados obtenidos tenían significación estadística, tal como se verá en los siguientes capítulos.

Las técnicas empleadas para clasificar la bondad de los resultados obtenidos han sido el área bajo la curva (AUC) de la curva ROC y coeficientes de variabilidad. Con el parámetro AUC es posible evaluar la capacidad diagnóstica de un método de análisis de las señales de PEVmf, y los coeficientes de variabilidad permiten evaluar hasta qué punto influye la aleatoriedad en los parámetros utilizados para describir las señales de PEVmf.

Finalmente, los coeficientes de correlación permitirán, en posteriores capítulos, establecer una relación entre la EDSS y la amplitud de las señales de PEVmf, y si ésta es significativa o no.

CAPÍTULO 5

MEJORA DEL MÉTODO DE ANÁLISIS DE AMPLITUDES

5 MEJORA DEL MÉTODO DE ANÁLISIS DE AMPLITUDES

5.1 Introducción al capítulo

La amplitud de los registros en la prueba de PEVmf refleja el número de fibras funcionales que alcanzan el córtex visual y se ve reducida por bloqueos transitorios y permanentes de conducción durante neuritis óptica aguda y la probable pérdida axonal post-NO (Narayanan, Cheng, Tang, & Frishman, 2014). Por ello la medida de amplitud en los PEVmf es un excelente marcador en un amplio abanico de enfermedades, especialmente neuritis óptica (Alshowaeir et al., 2015; A. I. Klistorner, Arvind, Garrick, Graham, et al., 2010) y EM (Blanco et al., 2014). Además, la prueba de PEVmf permite obtener valores de amplitud en múltiples zonas del campo visual (alrededor de 60 sectores por ojo cubriendo un radio de 22.2º de excentricidad) siendo una buena herramienta para detectar daño localizado (D. Hood, 2003).

Tales características hacen pensar que puede convertirse en una buena técnica aplicable al diagnóstico precoz de EM y que pueda ayudar a realizar el pronóstico de qué pacientes con riesgo de padecer EM tendrán un diagnóstico definitivo. Pero para ello, respecto a la medida de amplitud, deben usarse en conjunción todas las posibilidades que ofrece la prueba de PEVmf: cuantificación de la amplitud con el método más robusto posible y utilización de la información espacial.

En EM, la reducción del valor de amplitud está fuertemente ligada a la degeneración axonal, junto con la inflamación y desmielinización. Estos tres efectos son los causantes de discapacidad permanente en los pacientes (Blanco et al., 2014), por lo que la amplitud debe desempeñar un rol importante para estudiar la relación entre disfunción del nervio óptico y el grado de

discapacidad experimentado por el paciente. Por ello, es necesario desarrollar nuevos métodos que permitan estudiar esta relación basados en el cálculo de amplitud en los PEVmf.

5.2 Objetivos e hipótesis

La amplitud en los PEVmf ha sido cuantificada típicamente de dos maneras: mediante la relación señal a ruido y mediante el valor pico a pico (PaP). Metodológicamente, el valor SNR es más robusto que el valor pico a pico, pues no depende de la forma de onda concreta de la señal y es más inmune al ruido. Pero ningún estudio ha estudiado numéricamente estos métodos, por lo que el primer objetivo de este capítulo es comparar numéricamente **los valores de SNR con los valores de PaP** analizando los valores obtenidos en el grupo de control.

Partiendo de la hipótesis de que el análisis espacial de la prueba de PEVmf presenta mejor sensibilidad respecto al uso del valor promediado de todos los sectores, se plantea como segundo objetivo el estudio de **si el análisis de amplitud en los PEVmf, cuantificada como SNR, por anillos del campo visual puede mejorar el diagnóstico en pacientes en riesgo de sufrir EM**. Para ello se calculará el valor de SNR medio en diferentes anillos del ojo en sujetos de control y en tres grupos de pacientes en riesgo de desarrollar EM: RIS (riesgo bajo), CIS (riesgo alto) y EM definitiva.

El tercer objetivo es proponer **un nuevo método de clasificación de ojos** en función de si sus valores de amplitud son normales o anormales. Para ello, se establecerá un umbral de clasificación basado en los valores de SNR medidos en los sujetos de control.

Por último, se calculará la correlación existente en ojos marcados como anormales y al grado de discapacidad del paciente cuantificado como EDSS (La definición y explicación de EDSS están en el apartado 1.5).

5.3 Pacientes y método

5.3.1 Base de datos de pacientes

Para realizar este estudio se han utilizado las bases de datos “Control, RIS, CIS y Pacientes EM” descritas en el apartado 4.2 (**Tabla 2**)

5.3.2 Cuantificación como PaP y SNR

Los valores de pico a pico (PaP) se han calculado según lo explicado en el apartado 2.8. Brevemente, el valor PaP se midió como la resta entre el mayor valor de tensión (pico positivo) y el menor valor de tensión (pico negativo) en el intervalo de 70 ms a 250 ms de cada uno de los registros. El valor de SNR se calculó como el ratio de la energía contenida en la ventana de señal (45 ms a 150 ms) dividido entre el valor medio de los sesenta sectores de la energía contenida en la ventana de ruido (325 a 430 ms). Tanto para valores de PaP como SNR, se siguió el criterio de “mejor canal”, utilizando únicamente para cada sector el canal con mejor valor SNR.

5.3.3 División en anillos del campo visual

Para investigar la resolución espacial de la prueba de PEVmf a lo largo del campo visual, se han definido seis anillos concéntricos de diferentes excentricidades (ver **Figura 25**), empezando desde 1 grado de excentricidad (anillo central: A1) y terminando en 22.2 grados de excentricidad (anillo exterior: A6), de acuerdo al criterio utilizado en (Laron, Cheng, Zhang, & Frishman, 2009).

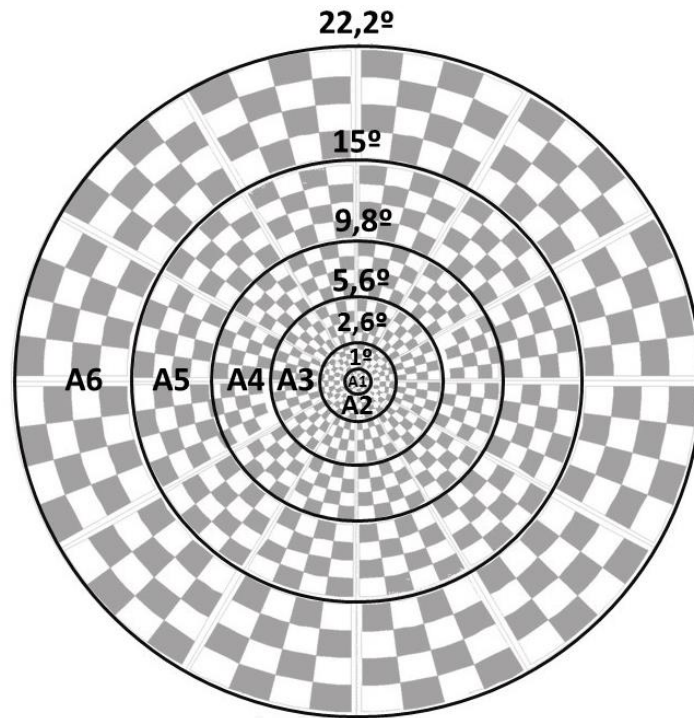


Figura 25 Anillos definidos sobre el campo visual.

5.3.4 Métodos de clasificación de ojos

Se considera un ojo anormal como aquel cuyas amplitudes en sus PEVmf son atípicamente menores que las amplitudes medias medidas en los sujetos de control. En este capítulo se han comparado dos métodos de clasificación que se explican a continuación: el **típico** y un nuevo método basado en el umbral SNR.

Método típico

El método típico de clasificación de ojos según si sus amplitudes son normales o anormales fue desarrollado por (Fortune, Demirel, Zhang, Hood, & Johnson, 2006) y se ha utilizado ampliamente en trabajos anteriores. Para ello se siguen los siguientes pasos:

1. El valor de SNR de cada sector se comparó con los valores de SNR de una plantilla y se obtuvo una gráfica de probabilidad de afección de cada sector. Esta plantilla de referencia se obtuvo a partir de 100 sujetos de control (Fortune et al., 2004).

2. En la gráfica de probabilidad de afección había un punto por cada sector. Este punto seguía un código de colores: no analizable (gris), amplitud normal (negro), probabilidad del 95% de que el valor se anormalmente bajo (color saturado) y probabilidad del 99% de que el valor se anormalmente bajo (color desaturado). La **Figura 26** representa un ejemplo de señales de un control y los gráficos de probabilidad de afección.
3. Los ojos con amplitudes anormales según este criterio típico, eran aquellos que tenían por lo menos dos sectores vecinos con probabilidad del 99% o que tenían uno con probabilidad del 99% y dos vecinos con probabilidad del 95%.

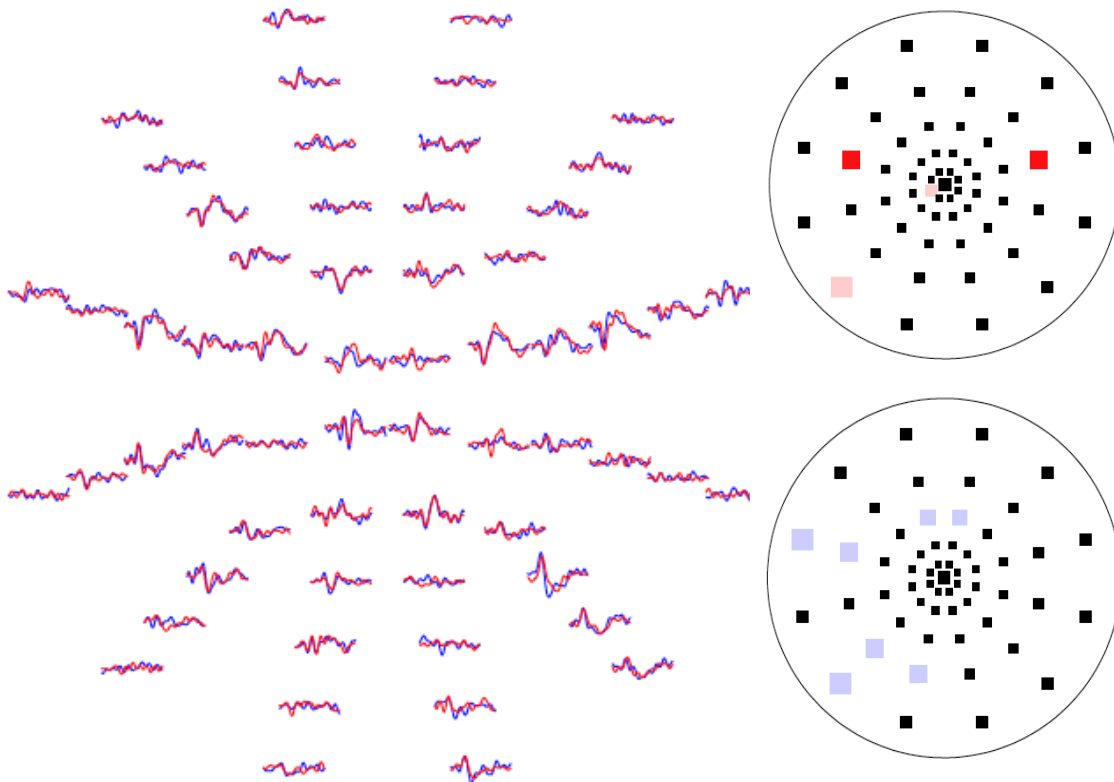


Figura 26 Izquierda: Señales registradas para un control (OD=Azul, OS=Rojo). Derecha: Gráficos de probabilidad de afección de amplitud para ojo izquierdo (rojo, derecha arriba) y ojo derecho (azul, derecha abajo).

Método basado en umbral SNR

El nuevo método propuesto para la clasificación de ojos en amplitudes normales y amplitudes anormales se basa en valores de SNR. Este método se ha llamado Método del Umbral de SNR (MUSNR). Para ello se han seguido los siguientes pasos:

1. Se ha verificado que los valores de SNR calculados para los sujetos de control en cada zona de estudio (campo visual completo y en cada anillo) siguen una distribución normal mediante el método de Kolmogórov-Smirnov.
2. Para las zonas bajo estudio, se ha calculado el valor de SNR medio y la desviación típica.
3. Se ha calculado el umbral de normalidad para cada zona como el valor de la media de la curva normal menos dos veces la desviación típica (ver **Figura 27**).
4. Si el valor medio de SNR de cada zona estaba por debajo de ese umbral, el ojo era considerado anormal; en caso contrario el ojo se considera normal.

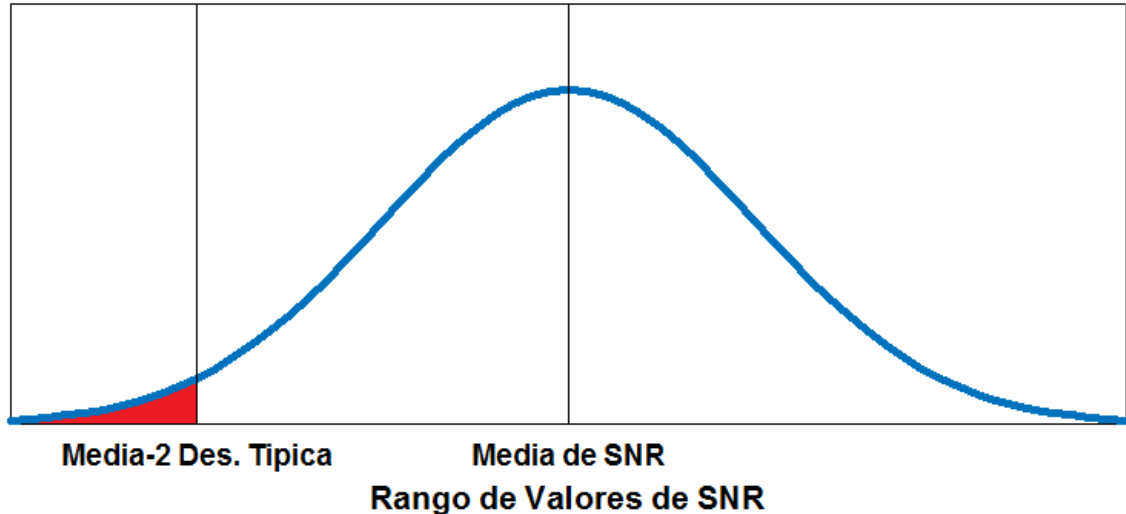


Figura 27 Umbral de normalidad representado en la curva normal.

5.4 Resultados del capítulo

Variabilidad en PaP y SNR

Para evitar errores de sesgo al correlar el valor de SNR con el valor de PaP, sólo se utilizó el ojo derecho de cada sujeto para realizar este cálculo. El valor medio de la amplitud en las señales de PEVmf pico a pico en sujetos de control fue de $\text{PaP}_{\text{OD}}=168.1$ nV (CI 95%: 152.9-185.3 nV) y en el caso de $\text{SNR}_{\text{OD}}=0.67$ (CI 95%: 0.64-0.70). Se encontró correlación significativa entre los valores de SNR y de pico a pico (Pearson, $R^2=0.69$, $p<0.001$, ver Figura 28).

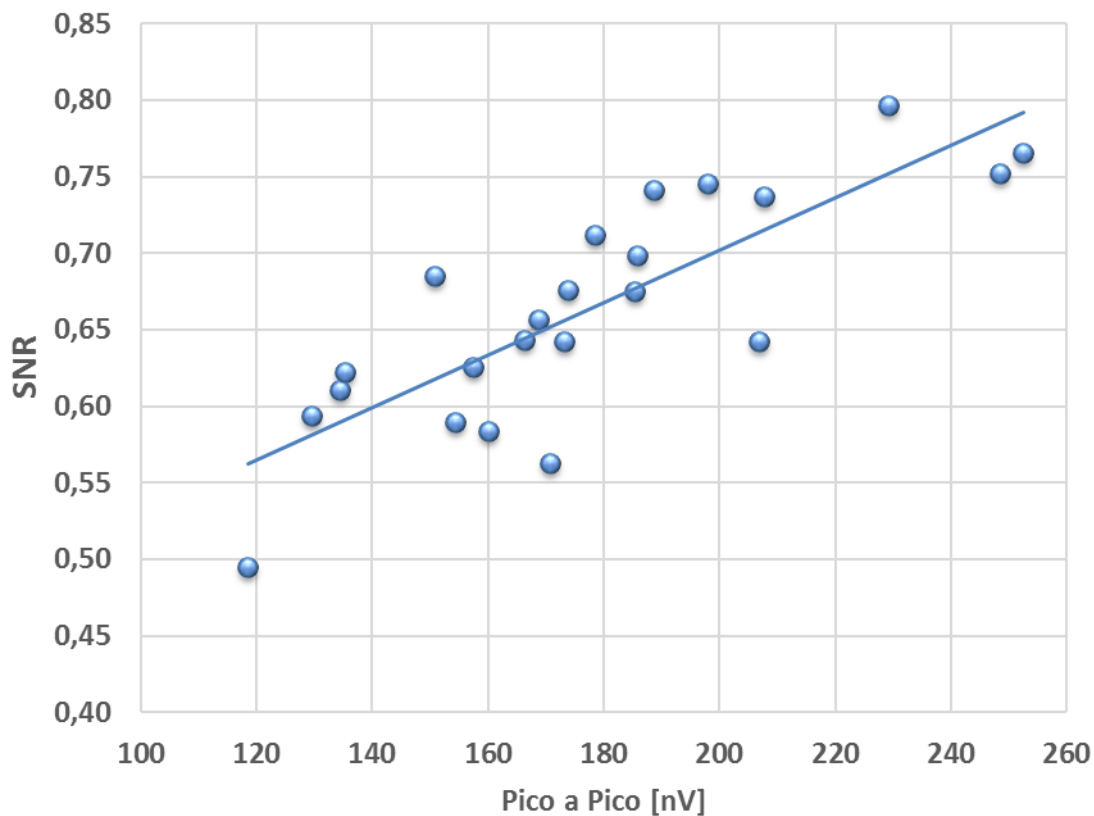


Figura 28 Relación entre valores de SNR y de PaP.

Los coeficientes de variabilidad intra-sujeto obtenidos fueron de $\text{CV}_{\text{INTRA}}(\text{PaP})=30\%$ y $\text{CV}_{\text{INTRA}}(\text{SNR})=34\%$, con una diferencia significativa, $p<0.001$. Los coeficientes de variabilidad inter-sujetos fueron de $\text{CV}_{\text{INTER}}(\text{PaP})=18.9\%$ y $\text{CV}_{\text{INTER}}(\text{SNR})=16.9\%$. Los resultados numéricos no encuentran diferencia cualitativa en el CV suficiente como para poder afirmar que un método

Capítulo 5

es mejor que otro. Debido a que en la literatura anterior, siempre que se ha utilizado el sistema VERIS para registrar los datos se ha utilizado el método de SNR para analizar los resultados, en este capítulo se va a trabajar únicamente con SNR.

Valores de SNR

La **Tabla 3** muestra los valores de SNR obtenidos después de analizar el campo visual completo y los anillos concéntricos definidos en ambos ojos de los sujetos.

Tabla 3 Valores de SNR en unidades logarítmicas (media \pm SD)

	CVC 0°–22.2°	A1 0°–1°	A2 1°–2.6°	A3 2.6°–5.6°	A4 5.6°–9.8°	A5 9.8°–15°	A6 15°–22.2°
Control (n=48)	0.70 \pm 0.14	0.68 \pm 0.19	0.76 \pm 0.19	0.78 \pm 0.17	0.73 \pm 0.14	0.63 \pm 0.13	0.54 \pm 0.11
RIS (n=30)	0.62 \pm 0.18	0.79 \pm 0.26	0.74 \pm 0.22	0.61 \pm 0.17	0.69 \pm 0.19	0.48 \pm 0.16	0.45 \pm 0.17
CIS-no-NO (n=44)	0.54 \pm 0.11	0.72 \pm 0.19	0.66 \pm 0.16	0.56 \pm 0.13	0.59 \pm 0.11	0.39 \pm 0.11	0.38 \pm 0.12
CIS-NO (n=12)	0.40 \pm 0.17	0.47 \pm 0.29	0.41 \pm 0.24	0.36 \pm 0.20	0.47 \pm 0.19	0.33 \pm 0.13	0.35 \pm 0.10
EM-no-NO (n=19)	0.52 \pm 0.16	0.73 \pm 0.27	0.63 \pm 0.25	0.49 \pm 0.18	0.57 \pm 0.15	0.37 \pm 0.11	0.38 \pm 0.11
EM-NO (n=37)	0.47 \pm 0.18	0.64 \pm 0.31	0.54 \pm 0.26	0.43 \pm 0.20	0.54 \pm 0.18	0.37 \pm 0.12	0.36 \pm 0.11

Para las medidas del campo visual completo, el valor de SNR de los ojos no-ON disminuye según aumenta el riesgo de desarrollar EM ($SNR_{\text{CONTROL}}=0.70$, $SNR_{\text{RIS}}=0.62$, $SNR_{\text{CIS-no-NO}}=0.54$, $SNR_{\text{EM-no-NO}}=0.52$). En ojos afectados por NO, el valor de SNR en sujetos CIS fue menor que en los sujetos de EM ($SNR_{\text{CIS-NO}}=0.40$ and $SNR_{\text{MS-NO}}=0.47$, respectivamente).

El estudio estadístico realizado (one-way ANOVA y Tukey's post-hoc test) encontró diferencia significativa entre sujetos de control con CIS (NO y no-NO, $p<0.001$) y EM (NO y no-NO, $p<0.001$), pero no se halló diferencia significativa entre sujetos de control con RIS ($p=0.26$). Tampoco se

encontraron diferencias significativas entre los valores de SNR de los ojos MS-no-NO y MS-NO ($p=0.88$).

En los sujetos de control, los anillos internos (A1-A4) mostraron valores significativamente mayores de intensidad de señal (0.68, 0.76 y 0.73 respectivamente) que los anillos externos (A5-A6; 0.63 y 0.54, respectivamente). Tanto para los valores RIS, CIS y MS, el valor de SNR disminuye progresivamente con la excentricidad, siendo una excepción el máximo local presente en A4.

Valores de AUC

La **Tabla 4** muestra los valores de AUC obtenidos al comparar los ojos de los controles con los grupos RIS, CIS y EM.

Tabla 4 Valores de AUC.

	CVC	A1	A2	A3	A4	A5	A6	Media grupos
RIS	0.63	0.67	0.52	0.80	0.54	0.76	0.66	0.65
CIS-no-NO	0.84	0.56	0.65	0.86	0.81	0.91	0.84	0.78
CIS-NO	0.92	0.71	0.86	0.95	0.86	0.95	0.91	0.88
EM-no-NO	0.81	0.58	0.62	0.88	0.79	0.92	0.54	0.73
EM-NO	0.84	0.53	0.75	0.91	0.55	0.93	0.90	0.77
Media zonas	0.81	0.61	0.68	0.88	0.71	0.89	0.77	--

Si se estudia la capacidad de discriminación de cada zona (estudio por columnas) los valores más altos de AUC se obtienen en la columna A3 (0.88) y A5 (0.89), no encontrándose diferencia significativa entre los valores obtenidos para estas dos columnas ($p=0.357$). Sí se encontraron diferencias significativas entre los valores de la columna A5 y el resto de columnas ($\chi^2(2)=17.86$, $p<0.005$). El peor valor de discriminación es el obtenido en la zona central del ojo $MEDIA_{ZONAS}(A1)=0.61$. Debido a que sólo el anillo 3 y el anillo 5 presentan mejores valores de AUC que el campo visual completo, el resto de anillos (A1, A2, A4, y A6) quedan descartados para el resto del estudio. Las curvas ROC para los mejores casos (campo visual completo, A3 y A5) se muestra en la **Figura 29**.

Si se estudia la capacidad de discriminación entre cada grupo de pacientes (estudio por filas), los valores más altos de AUC se obtienen al calcular el valor de SNR entre sujetos de control y ojos CIS-NO (0.88), hallándose diferencia significativa entre los valores de la fila CIS-NO y el resto de filas ($p < 0.05$, t-test pareado). El valor de AUC desciende según desciende el riesgo de desarrollar EM, obteniéndose el valor más bajo para la comparación de los ojos de controles con RIS, $MEDIA_{GRUPOS}(RIS) = 0.65$.

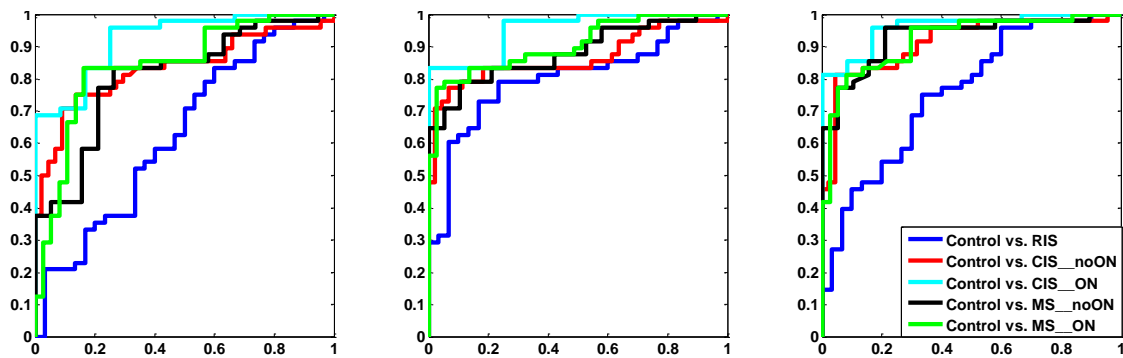


Figura 29 Curvas ROC para los mejores casos: campo visual completo (izquierda), anillo 3 (centro) y anillo 5 (derecha).

Porcentaje de ojos con amplitudes anormales

La **Tabla 5** muestra el número de ojos que se han clasificado como amplitudes PEVmf anormales para cada grupo de sujetos y con cada método.

Tabla 5 Porcentaje de ojos con amplitudes anormales.

Método	SNR_típico	MUSNR CVC	MUSNR Anillo 3	MUSNR Anillo 5	Media grupos
Control	4.17%	4.17%	2.08%	2.08%	3.13%
RIS	42.31%	16.67%	15.38%	19.23%	23.40%
CIS-no-NO	36.36%	20.45%	18.18%	27.27%	25.57%
CIS-NO	66.67%	75.00%	66.67%	50.00%	64.59%
MS-no-NO	42.11%	31.58%	42.11%	36.84%	38.16%
MS-NO	48.65%	43.24%	43.24%	35.14%	42.57%

Considerando los resultados obtenidos con los registros de control, el porcentaje de ojos anormales mostrado en la **Tabla 5** puede considerarse como la tasa de falsos positivos⁴, valor que idealmente debería ser cero. La menor tasa de falsos positivos se encuentra al aplicar el método MUSNR en los anillos 3 y 5 (2.08 % frente a 4.17 % en el resto de los casos). Como era de esperar, el mayor número de ojos con amplitudes anormales se encuentra en los pacientes CIS-NO y EM-NO.

Relación EDSS-Ojos Anormales

Para cuantificar la relación entre discapacidad y disfunción del nervio óptico se ha seleccionado para cada paciente de los grupos CIS y EM los ojos marcados con NO en el caso de pacientes con NO unilateral. En los casos de NO bilateral o de que no hubiese ningún ojo marcado como NO, se ha seleccionado aquel con peor agudeza visual. No se han encontrado diferencias significativas en la agudeza visual entre ojos derechos e izquierdo (t-test, $p < 0.005$).

La **Tabla 6** muestra el valor del coeficiente de correlación (Spearman) obtenido para cada grupo de pacientes y para cada método de marcado de ojos anormales.

Tabla 6 Relación entre EDSS y amplitud PEVmf. Diferencias significativas marcadas con *.

Sujetos	Media EDSS	MUSNR CVC	MUSNR A3	MUSNR A5	SNR_típico
CIS	0.9 ± 0.8	-0.47	-0.06	-0.16	0.10
EM	1.26 ± 1.62	0.51*	0.51*	0.61*	0.50*

Para pacientes CIS, no se ha encontrado correlación significativa para ninguno de los casos. Para pacientes EM, se ha encontrado correlación significativa para los cuatro casos, aunque se obtiene un valor significativamente mayor para el análisis utilizando datos del anillo 5, $p_{A5}=0.61$.

⁴ De manera general, un falso positivo se produce cuando se marca un sujeto como afecto cuando realmente es sano. Sólo tiene sentido en este caso en el grupo de controles.

5.5 Discusión del capítulo

El objetivo general de este capítulo ha sido nuevos métodos de análisis de amplitud de la prueba PEVmf. El análisis se ha centrado en el parámetro SNR. Se ha propuesto un nuevo método de clasificación de ojos (amplitudes PEVmf normales o anormales) basado en el umbral de SNR y se ha investigado en el análisis del campo visual en anillos concéntricos.

Comparación PaP y SNR

Se ha comprobado que existe correlación significativa ($R^2=0.69$, $p<0.001$, ver **Figura 28**) entre **los valores de SNR y PaP** obtenidos en la base de datos de sujetos de control.

Los resultados obtenidos del coeficiente de variabilidad para ambos métodos no muestran una conclusión clara acerca cuál de ellos es mejor. PaP presenta mejor valor de coeficiente intra-sujeto (deseable para buscar daños localizado en la vía visual) y SNR presenta mejor valor de coeficiente entre-sujeto (deseable a la hora de comparar entre bases de datos de sujetos). Debido a que todos los artículos publicados (en nuestro conocimiento) sobre PEVmf que utilizaron el sistema VERIS para realizar los registros aplicaron SNR, en este capítulo se ha trabajado únicamente con el parámetro SNR. Futuros estudios deben realizarse para comprobar cuál de los dos métodos es apropiado para cada fin.

Los valores de SNR

El valor de SNR decrece (especialmente en los anillos 3 y 5 del campo visual) **según aumenta el riesgo de desarrollar EM**, convirtiéndose en un marcador potencial de progresión en EM. En este sentido, se ha encontrado una reducción significativa en los valores de amplitud del campo visual completo, en los sujetos diagnosticados de EM cuando se comparan con el grupo de

control ($SNR_{\text{CONTROL}}=0.70 > SNR_{\text{EM-no-NO}}=0.52$ and $SNR_{\text{EM-NO}}>0.47$). Sin embargo, no se encontró diferencia significativa entre los valores de SNR de los ojos con neuritis óptica en los pacientes de EM ($p=0.88$), debido principalmente a que muchos de ellos se encuentra **subclínicamente afectados** (Blanco et al., 2014; A. Klistorner et al., 2008).

Estudios anteriores han encontrado resultados similares a los presentados en este capítulo. Por ejemplo, en (Sen et al., 2014) obtuvieron valores de SNR similares en sujetos de control y en pacientes EM-NO ($SNR_{\text{CONTROL}}=0.50$ y $SNR_{\text{EM-NO}}=0.17$). En el trabajo de (A. I. Klistorner, Arvind, Nguyen, Garrick, Paine, Graham, & Yiannikas, 2009) estudiaron las amplitudes de PEVmf cuantificadas como el valor PaP en sujetos de control y en ojos no-ON de CIS y EM, encontrando que eran valores significativamente menores en pacientes ($PtT_{\text{CIS}}=181$ nV y $P2T_{\text{EM}}=167$ nV, respectivamente) que en sujetos de control ($P2T_{\text{CONTROL}}=240$ nV).

Estudio por zonas

En trabajos anteriores, relativos a análisis de amplitudes en pacientes NO/no-No se han encontrado resultados similares a los presentados en este capítulo. En (Laron et al., 2010; Laron, Cheng, Zhang, & Frishman, 2009) calcularon valores de SNR en sujetos de EM tanto con NO como sin NO ($SNR_{\text{EM-no-NO}}=0.5$ and $SNR_{\text{EM-NO}}=0.4$) y describieron como el valor de SNR disminuía según se aumentaba la excentricidad de campo visual. En el artículo de (Nebbioso, Pecori-Giraldi, Steigerwalt, & Vingolo, 2013) se compararon las amplitudes de PEVmf de la parte interna del campo visual (anillos A1 a A4) con la parte externa (A5 a A6) en sujetos de control y ojos EM-NO, encontrando que los valores del campo visual interno eran los más altos.

Ningún trabajo anterior ha hecho estudio por zonas en pacientes CIS y RIS. El análisis por anillos, especialmente en los grados de excentricidad comprendidos entre 9.8° y 15° , ha demostrado **ser más sensible** que el análisis del campo visual completo en la medida de defectos precoces

en pacientes en riesgo de desarrollar EM. Los daños de EM son difusos y normalmente cubren zonas concretas del campo visual, por ello el análisis por zonas es más efectivo que el análisis de campo visual completo.

Índice de discriminación

La capacidad diagnóstica del valor SNR calculado de la prueba PEVmf en sujetos con EM ha sido analizada previamente en el trabajo de (Grover et al., 2008). Calcularon la curva ROC entre sujetos de EM-NO y controles usando el valor de SNR, obteniendo valores de AUC de 0.86. En el trabajo de (Laron, Cheng, Zhang, Schiffman, et al., 2009), usando el valor de SNR y marcando los ojos con el método típico obtuvieron valores de AUC=0.91, ligeramente superiores a los obtenidos en este capítulo, pero con un método mucho más complejo.

Marcado de ojos en amplitudes PEVmf normales y anormales

Basado en los resultados anteriores, en este capítulo se ha propuesto un nuevo método para determinar si los valores de amplitud de PEVmf eran normales o anormales. Si se considera la **tasa de falsos positivos como un criterio de calidad**, los mejores resultados se encontraron en los anillo 3 y 5 ($TFP_{A5} = TFP_{A3} = 2.08\%$), mejorando los valores obtenidos por el método típico ($TFP_{TÍPICO} = 4.17\%$).

Relación EDSS-Ojos anormales

Los resultados han demostrado una correlación significativa entre la amplitud de PEVmf y la escala EDSS en sujetos con EM definitiva. Cuando se compararon los resultados del método típico y el método por anillos, la mayor relación se obtuvo para el anillo 5. Debido a que los valores de EDSS disponibles para los pacientes CIS eran demasiado bajos, no se encontró relación con la escala EDSS para este grupo de pacientes.

5.6 Conclusiones del capítulo

El objetivo general de este capítulo ha sido investigar nuevos métodos de evaluación de la amplitud de los registros PEVmf aplicables al diagnóstico de EM. Se ha observado que los valores de amplitud de la señal (cuantificados como SNR o PaP) disminuyen según aumenta el riesgo de sufrir EM. Las principales aportaciones han sido:

- Se ha encontrado correlación significativa entre los valores de SNR y PaP en la base de datos de sujetos de control.
- Se ha realizado el estudio de valores de SNR en el campo visual completo y en diferentes anillos. La máxima capacidad diagnóstica utilizando este parámetro se obtiene en el anillo 5 (excentricidad 9.8º-15º).
- Se ha propuesto un nuevo método para la clasificación de ojos como amplitudes PEVmf normales/anormales, basado en la selección de un valor SNR umbral a partir de los datos de los sujetos de control. Los mejores resultados en la clasificación se obtienen aplicando este método también en el anillo 5.
- Se ha encontrado que existe correlación significativa entre la amplitud PEVmf (en el anillo 5) y la escala EDSS en sujetos con EM definitiva.

CAPÍTULO 6

NUEVO MÉTODO DE MEDIDA DE LATENCIA EN REGISTROS DE PEVMF

6 NUEVO MÉTODO DE MEDIDA DE LATENCIA EN REGISTROS DE PEVMF

6.1 Introducción al capítulo

La medida de latencia de las señales PEVmf es un excelente marcador tanto temporal como espacial de procesos de desmielinización y remielinización en neuritis óptica y esclerosis múltiple (D. Hood, Odel, et al., 2000; A. I. Klistorner, Arvind, Garrick, Yiannikas, et al., 2010). Sin embargo, la variabilidad presente en la medida es una limitación de la prueba PEVmf en la práctica clínica (Malmqvist, De Santiago, Fraser, Klistorner, & Hamann, 2016).

En señales con un valor de SNR alto y forma de onda bien definida las medidas de latencia suelen ser robustas. Pero en señales cuya SNR es baja o aparecen múltiples picos y valles, esta medida es **menos precisa** y la elección del valor asignado puede ser arbitraria en algunos casos, siendo difícil distinguir qué valores se corresponden con cambios reales en la vía visual, o son simplemente variaciones aleatorias debido a las inexactitudes del método.

Por ello en este capítulo se presentará un **nuevo método que permita la mejora de la medida de progresión de la latencia de las señales PEVmf**. De este modo será posible evaluar con mayor precisión la evolución del daño en la vía visual, valorar la eficacia de los tratamientos y/o medicamentos o realizar un diagnóstico subclínico de enfermedades que afectan a la vía visual.

6.1.1 Métodos de medida automáticos de latencia

Los métodos de medida automática de latencia de señales PEVmf aseguran una mejora en la repetibilidad de los resultados, pues su valor ya no depende de un observador subjetivo, sino de

parámetros objetivos. Además, se consigue un ahorro considerable en el tiempo de procesamiento de la información. Los dos principales métodos utilizados son la medida de **segundo pico** y la medida mediante **correlación cruzada**.

La medida de segundo pico

La medida de segundo pico consiste en **asignar como valor de latencia el tiempo transcurrido desde que se presenta el estímulo hasta que se registra un segundo valor extremo de la señal**, ya sea máximo o mínimo. El principal impulsor de este método es el grupo australiano dirigido por A. Klistorner, que poco a poco lo han ido mejorando y desarrollando. En ([Fraser et al., 2006](#); [A. I. Klistorner & Graham, 1999](#)) las señales de igual morfología se agrupaban en cuatro cuadrantes y se promediaron. El segundo pico presente dentro del intervalo de 60 a 180 ms de cada traza fue elegido como el valor de latencia. En cambio, en ([A. I. Klistorner et al., 2008](#)) realizan las medidas de latencia en tres pasos. Primero descartan las señales con baja relación señal a ruido (donde la señal se define como la diferencia entre el máximo y el mínimo dentro del intervalo de 70 a 210 ms y el ruido como la desviación estándar estadística de la señal entre 400 y 100 ms). Después, seleccionan el canal con mayor amplitud pico a pico de los cuatro canales disponibles. En el último paso, utilizan el tiempo del segundo pico (sea máximo o mínimo) como valor de latencia de la señal.

En sus artículos defienden que el valor de segundo pico presenta mejor repetibilidad⁵ que el del primer pico ([Thie et al., 2012](#)); sin embargo, en ([Sriram et al., 2012](#)) estudian cuál es el mejor punto para realizar la medida de latencia; para ello comparan las medidas obtenidas al seleccionar: el inicio de respuesta (definida como el primero punto donde la traza cruza el

⁵ Según el Vocabulario Internacional de Metrología, la repetibilidad de resultados de una prueba es la proximidad entre los resultados de mediciones sucesivas del mismo mensurando bajo las mismas condiciones de medición.

percentil 95 del ruido), el primer pico y el segundo pico utilizando señales de 10 sujetos sanos. Se observa que se obtiene la máxima repetibilidad en la medida de la latencia tomando como referencia el primer pico, aunque en trabajos siguientes siguen utilizando como medida el segundo pico ([Sriram et al., 2014](#)) (posiblemente porque el sistema de captura y análisis que utilizan, AccuMap, sólo implementa la medida de segundo pico). La medida de latencia por el segundo pico presenta los problemas de “identificación del pico” y “doble joroba” que se abordarán en la discusión de este capítulo.

La medida mediante correlación cruzada

En este caso la latencia puede ser obtenida mediante **el cálculo de la correlación cruzada entre la señal registrada y una plantilla de referencia**. El método típico ([D. Hood, Zhang, et al., 2004](#)), está desarrollado por el grupo neoyorkino dirigido por D.C. Hood y está basado en la función *xcorr* de Matlab (y su función más avanzada *gccphat*). Esta función mide la similitud entre dos señales discretas. Para ello, va desplazando la señal registrada sobre la plantilla y calcula para cada punto de desplazamiento la correlación cruzada. Devuelve el punto dónde se ha obtenido la mayor correlación cruzada (punto de mayor similitud) y este punto se le considera el valor de latencia. La principal ventaja de la correlación cruzada es que no depende de la morfología de la señal. La principal desventaja es que siempre necesita otra señal de referencia, ya sea una plantilla (caso monocular) o el ojo del otro paciente (caso interocular).

Como referencia para realizar la correlación cruzada, en ([Fortune et al., 2004](#)) crearon una **plantilla de señales de PEVmf** para cada sector, ojo y canal a partir de una base de datos de 100 individuos. Para ello realizaron la prueba PEVmf a 100 personas con visión normal y examen neurológico normal. La plantilla se construyó descartando los registros de menor calidad (en función de su relación señal a ruido) y promediando los registros válidos. Estudiaron si factores como la edad, la raza o el sexo influían en los resultados y no encontraron ninguna relación

significativa; por ello consideran que la plantilla obtenida se puede utilizar para analizar cualquier paciente con un bajo riesgo de que presente sesgo.

El proceso para realizar la correlación cruzada una vez obtenida la plantilla según (D. Hood, Ohri, et al., 2004) es el siguiente:

1. Para cada ojo y sector del paciente, se elige el mejor canal (aquel cuya SNR es mayor).
2. Se comprueba que el valor de SNR es mayor que el umbral (típicamente 0.23). Si es menor, el sector se descarta y se marca como no analizable. Al eliminar respuestas de baja amplitud, se mejora la precisión de la medida (D. Hood et al., 2002; Shimada et al., 2005).
3. Se elige dentro de la plantilla la señal correspondiente a ese ojo, sector y canal.
4. Se normaliza la señal del paciente.
5. Se obtiene el punto de máxima correlación cruzada dentro de un intervalo (normalmente, de 5 a 215 ms). Este punto de máxima correlación se limita a 40 ms, aproximadamente el límite superior de cambios medidos en enfermedades como neuritis óptica o esclerosis múltiple.
6. Para detectar errores relacionados con la inversión de polaridad, se calcula el coeficiente de correlación entre la señal (desplazada en el valor de latencia obtenido) y la plantilla. Si este valor es negativo, se marca el sector como no analizable pues se considera que se ha producido inversión de polaridad.
7. La latencia de cada ojo se calcula como la mediana de todos los sectores de ese ojo.

Uno de los posibles **problemas** asociados a esta técnica es la **inversión de polaridad** entre la señal y su correspondiente plantilla. Esto puede ser debido a dos razones:

- Señales pequeñas y ruido alto (pero no suelen ser problemáticas pues son descartadas generalmente por su baja SNR).

- Señales que tienen buena SNR, pero que presentan inversión en su polaridad, debido seguramente a las diferencias de las dobleces locales del córtex visual. Un lugar donde se tiende a producir esta inversión de polaridad es en la parte inferior del meridiano horizontal. Una posible causa es que, en promedio, el meridiano horizontal se produce bajo la doblez de la cisura calcarina, por ello, en función de la posición de esta cisura respecto a los electrodos, la respuesta podrá ser positiva o negativa (D. Hood, Ohri, et al., 2004).

Progresión de medida de latencias

Independientemente del método utilizado para la medida de latencias, la medida de progresión se realiza siempre de la misma manera. Se calcula la latencia absoluta para una prueba de un ojo, y se restan los valores entre distintos momentos temporales.

6.2 Objetivos e hipótesis

Tanto el método del segundo pico como la correlación cruzada con una plantilla de referencia presentan problemas (elección del segundo pico (De-Santiago et al., 2015), el problema de la doble joroba (Thie et al., 2012), y la inversión de polaridad) que influyen negativamente en la medida de latencia, limitando la aplicación de la técnica PEVmf al diagnóstico precoz de EM.

El objetivo de este capítulo es investigar un nuevo método de medida de progresión de latencias que supere esas limitaciones. Este nuevo método se fundamenta en la hipótesis de que la medida de la progresión de las latencias monoculares de las señales de un paciente es más precisa si en vez de realizar la correlación de las señales con una plantilla externa, se comparan las señales de ese mismo paciente en las diferentes sesiones de captura, en las que el proceso

de registro de los PEVmf se ha realizado en las mismas condiciones. De manera intuitiva es fácil pronosticar que la variabilidad de la medida se reducirá si se realiza utilizando únicamente medidas del propio sujeto en vez de utilizar una plantilla externa creada a partir de sujetos cuya morfología craneal o método de captura puede haber sido distinto. Como se capturan 6 canales por sector, la propuesta se basa en la realización de la correlación cruzada entre señales de las dos pruebas del mismo paciente, ojo, sector y canal.

6.3 Pacientes y Métodos

Estudio realizado

Se ha organizado el estudio de la progresión de latencias en dos fases, cada una de ellas sobre una base de datos:

- a) **Realización de 2 sesiones de captura de sus señales de PEVmf en dos días consecutivos** (test, retest: T_1 , T_2) a un grupo de sujetos sanos, aproximadamente a la misma hora, por el mismo personal médico, mismo equipo y procedimiento. La diferencia en el valor de latencia de las señales de cada sujeto sano, capturadas en un intervalo de 24 horas, debería ser nula (Hood et al., 2000; Klistorner, Fraser, et al., 2008).
- b) En la segunda fase, se ha calculado la **progresión de latencias sobre un grupo de pacientes de EM**.

En ambas fases, los resultados obtenidos con el nuevo método se comparan con los datos obtenidos al aplicar el método estándar (D. Hood, Ohri, et al., 2004).

6.3.1 Pacientes.

Para realizar este estudio se han utilizado las bases de datos “Control” y “Pacientes EM” descritas en apartado 4.2. Remarcar que a cada sujeto se le han realizado dos pruebas en

diferentes instantes de tiempo: a los sujetos sanos en un intervalo de 24 horas y a los pacientes en un intervalo de 3 meses. El mismo equipo médico ha participado en todas las sesiones de adquisición de registros y se ha utilizado el mismo protocolo de estimulación y captura de señales PEVmf. En la **Tabla 7** se muestran los principales datos demográficos.

Tabla 7 Demografía de pacientes del estudio (N= Número de sujetos; M/F= Masculino/Femenino, T₂-T₁=tiempo entre tests a un mismo sujeto)

	N	Edad	M/F	Ojos NO	Ojos no-NO	NO Bilateral	NO Unilateral	T ₂ -T ₁
Control	18	31±9	8/10	0	0	0	0	24 h
EM	28	35±10	7/21	37	19	9	19	3 meses

6.3.2 Nuevo método

Presentación del nuevo método

El nuevo método denominado Selfcorr (del inglés auto-correlación) **se basa en realizar la correlación de las señales de un mismo paciente entre dos sesiones de captura** (sesión o test T₁ y sesión o test T₂). Para cada ojo y sector se elige el canal óptimo atendiendo a los siguientes criterios:

- Las respuestas de ambos tests deben ser de máxima calidad. Para ello, la SNR de cada canal/sector/ojo comparado debe ser mayor que 1.7 (0.23 dB) y se elegirá el canal cuya pareja de respuestas (T₁ y T₂) presente en conjunto mayor SNR. Si no hay ningún canal cuyos valores de SNR sean mayores que 1.7, ese sector es no analizable.
- Las respuestas de ambos tests deben tener la misma polaridad. Por ello, las señales utilizadas para calcular la diferencia de tiempos entre T₁ y T₂ deben tener un coeficiente de correlación positivo. En teoría, al tratarse de señales de un mismo paciente la polaridad debería ser la misma, pero puede ocurrir que alguno de los canales presente cambio de polaridad.

Se emplean dos funciones de Matlab:

- *corrcoef* (x,y) que calcula el coeficiente de correlación entre las señales x e y.
- *xcorr*(x,y) devuelve el instante de máxima correlación entre la serie x y la serie y.

Procedimiento detallado

A continuación, se describe con detalle el procedimiento para determinar la progresión en latencia entre T_1 y T_2 para un sector determinado. El procedimiento se aplica para todos los sectores del registro PEVmf.

En un sector cualquiera, los canales obtenidos en el registro T_1 y en T_2 se denominan $CH_i^{T_1}$ y $CH_i^{T_2}$, ($i = 1, \dots, 6$) respectivamente.

- a) Para todos los canales, tanto de T_1 como de T_2 se calcula la relación SNR:

$$SNR (CH_i^{T_1}); \quad i = 1, \dots, 6; \quad \text{Ecuación 7}$$

$$SNR (CH_i^{T_2}); \quad i = 1, \dots, 6; \quad \text{Ecuación 8}$$

- b) Si $(SNR (CH_i^{T_1}) < 0.23 \text{ dB})$ O $(SNR (CH_i^{T_2}) < 0.23 \text{ dB})$ entonces el canal i no se analiza a efectos de cálculo de latencias, pues la señal en T_1 , en T_2 o en ambos tests, no tiene la suficiente calidad que permita obtener un resultado fiable.

- c) Para las parejas registros que superan el valor mínimo de SNR se calcula el coeficiente de correlación entre ambas señales (función *corrcoef*):

$$\text{If } \text{corrcoef} (CH_i^{T_1}, CH_i^{T_2}) \leq 0 \rightarrow CH_i^{T_1}, CH_i^{T_2} \text{ no se incluyen en el estudio}$$

- d) Para las parejas de canales que superan el valor mínimo de SNR y su coeficiente de correlación es positivo, se define la siguiente función:

$$J (i, T_1, T_2) = SNR (CH_i^{T_1}) + SNR (CH_i^{T_2}); \quad \text{Ecuación 9}$$

- e) El canal utilizado para calcular la latencia entre T_1 y T_2 es aquel que maximiza:

$$\max(J(i, T_1, T_2) = J(i_{opt}, T_1, T_2)) \quad \text{Ecuación 10}$$

f) La diferencia entre T_1 y T_2 se obtiene del siguiente modo:

$$latencia = xcorr(CH_{i_{opt}}^{T_1}, CH_{i_{opt}}^{T_2}) \quad \text{Ecuación 11}$$

Como se ha indicado, en algunos casos no se dispone de las 2 señales de un mismo canal, correspondientes a T_1 y T_2 , de tal forma que ambas superen una $SNR > 0.23$ dB, o que el coeficiente de correlación entre las señales sea positivo; en esta situación se considera que el sector es no analizable a efectos de cálculo de progresión entre T_1 y T_2 .

También interesa calcular el número de sectores analizables. Para que un sector sea analizable se han establecido dos condiciones:

- La relación SNR del test 1 (SNR_{T_1}) y del test 2 (SNR_{T_2}) debe ser mayor que el umbral.
- No debe existir cambio de polaridad entre la señal utilizada del día 1 y la señal utilizada del día 2.

Ajuste de los principales parámetros

A continuación, se describen los parámetros más influyentes a la hora de realizar el cálculo de progresión de latencia mediante el método Selfcorr.

Valor de SNR

El valor umbral de SNR fija el valor de SNR mínima para que **un sector sea considerado analizable**. Sectores cuya SNR estén por debajo de este valor son descartados. A mayor valor de umbral, mayor calidad tendrán las señales seleccionadas, pero también es mayor el número de sectores descartados. Esta decisión se justifica en (D. Hood, Zhang, et al., 2004); en este trabajo se calcularon las latencias para un grupo de sujetos de control, y se relacionó el valor de latencia

con el valor de SNR. Aquellos sectores cuyo valor de SNR era mayor, obtuvieron una medida más fiable (ver **Figura 30**). En cambio, las respuestas con valores de log SNR cercanos a cero (es decir donde la energía de la ventana de la señal es igual a la de la ventana de ruido, por lo que el registro no contiene señal), muestran un mayor rango de latencias alcanzando los límites (± 40 ms).

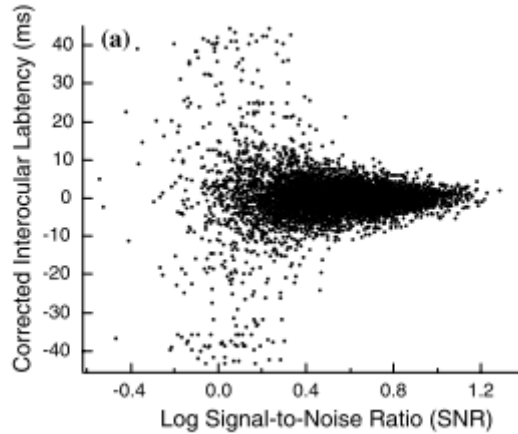


Figura 30 Relación entre valores de latencia y SNR. Tomado de (D. Hood, Zhang, et al., 2004).

Ventana de correlación y máximo desplazamiento

Los principales parámetros temporales ajustables para el cálculo de latencias son la ventana de correlación ($INICIO_{COR}$ y FIN_{COR}) y el máximo de desplazamiento (Max_{DESPLA}). La Ecuación 12 muestra la influencia de estos parámetros en el cálculo de la correlación:

$$Xcorr(k) = \sum_{j=INICIO_{COR}}^{j=FIN_{COR}} S_1(k+j) \cdot S_2(j); k = -Max_{DESPLA}, \dots, +Max_{DESPLA} \quad \text{Ecuación 12}$$

La duración típica de los registros PEVmf varía entre 500 ms a 1000 ms dependiendo del sistema comercial que se utilice, pero la correlación se calcula sólo utilizando la primera parte del registro. En el trabajo (D. Hood, Zhang, et al., 2004) se utilizó el intervalo de 5 a 215 ms y en el

trabajo (Thie et al., 2012), entre 0 y 284 ms. En el método Selfcorr se ha utilizado el intervalo de 5 a 215 ms.

El parámetro k representa el desplazamiento entre las dos señales. Max_{DESPLA} fija el valor máximo de latencia obtenido en la correlación cruzada. En el método Selfcorr se ha adaptado el valor de 40 ms, máxima variación de latencias obtenida en (D. Hood, Ohri, et al., 2004) en pacientes con neuritis óptica y/o esclerosis múltiple.

Referencia utilizada

En el caso de estudios de progresión, se deberá decidir qué test se va a utilizar como referencia para realizar la correlación cruzada, entre las siguientes posibles opciones:

- *Test(n)-Test(n-1)*. Independientemente del número de pruebas, siempre se utilizará como referencia la prueba inmediatamente anterior a la que se está analizando.
- *Último test: Test(n)-Test(último)*. Se utilizará como referencia la última prueba. Esta opción se utilizará típicamente en procesos de recuperación después de un brote de NO, pues en las primeras pruebas los potenciales estarán afectados y las señales serán de poca calidad (A. Klistorner et al., 2008). Al recuperarse los efectos de la NO a lo largo del tiempo, la elección óptima es la última prueba. En este estudio se ha utilizado esta opción.

Método Estándar.

Para evaluar los valores de progresión de latencia calculados por el nuevo método, se han comparado sus resultados con el método Estándar. Se considera como método Estándar el desarrollado por (D. Hood, Ohri, et al., 2004), basado en el cálculo de latencias monoculares mediante correlación cruzada con una plantilla de sujetos normales (descrito en el apartado 6.1.1).

6.3.3 Comparación PEVmf-OCT

En el caso del grupo de control, es fácil determinar cuál es el mejor método, pues será aquel que presente medidas más cercanas a 0 ms y con menor variabilidad. Pero en el caso de los pacientes, se necesita una prueba ajena que permita realizar la comparación entre métodos. Por ello se va a utilizar el valor de espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en μm proveniente de la Tomografía de Coherencia Óptica medida con un equipo Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). Diversos artículos han demostrado la existencia de relación directa entre el espesor de esta capa y el valor de latencia en pacientes afectados por EM ([A. Klistorner et al., 2008](#); [Sriram et al., 2014](#)).

En el mismo intervalo de tiempo en el que el paciente realizó la prueba PEVmf, se le realizó la prueba OCT, por lo que se considera que fueron medidas paralelas. Para cuantificar la variación de espesor de la retina entre una prueba y otra, se ha utilizado la Ecuación 13:

$$\text{Variación}_{CFNR} = 100 * \frac{TEST1_{CFNR} - TEST2_{CFNR}}{TEST2_{CFNR}} \quad \text{Ecuación 13}$$

Si el valor de Variación_{CFNR} es positivo significa que el espesor de la retina ha disminuido entre las dos pruebas (es decir, se ha agravado la situación del paciente) y viceversa.

6.3.4 Estudio topográfico

Se ha realizado un estudio topográfico de cálculo de latencias por cuadrantes para aprovechar la información que presta PEVmf para cada sector del ojo. Los sectores se han agrupado en cuatro cuadrantes (Temporal, Nasal, Inferior, Superior) de manera equivalente a la OCT ([Blanco et al., 2014](#)) (ver **Figura 31**).

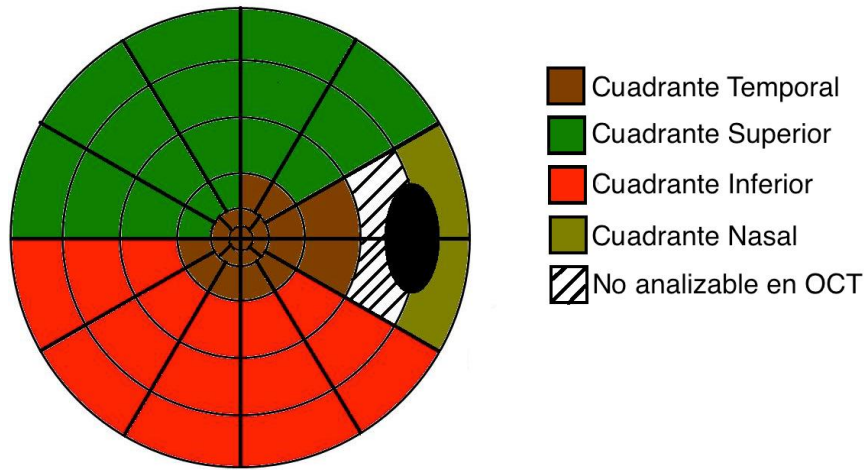


Figura 31 División en cuadrantes. La elipse negra indica la situación del punto ciego.

6.4 Resultados del capítulo

6.4.1 Resultados del grupo de control

La **Figura 32** muestra los resultados del análisis mediante los métodos Estándar y Selfcorr del ojo OS de uno de los sujetos de control. Las **Figura 32.a** y **.b** muestran para cada sector analizable las funciones que intervienen en la correlación: la traza Estándar se corresponde con la señal de la base de datos de Portland y la traza T_1 se corresponde con la señal del sujeto; la **Figura 32.b** presenta idéntica información pero para las señales obtenidas en T_2 . En la **Figura 32.c** se muestran las funciones que intervienen en la correlación en el método Selfcorr, siendo T_1 y T_2 los momentos de realización de la prueba. Con una línea horizontal se muestran los sectores que no son analizables. En las **Figura 32.d, .e .f** se muestran los resultados numéricos de ambos métodos, en el caso de un ojo OS de un paciente de control. En **Figura 32.d** se indica la latencia obtenida mediante el método Estándar para las señales obtenidas en T_1 y en **Figura 32.e** el resultado obtenido en la prueba T_2 . El número de sectores analizables en T_1 es de 41 mientras que en T_2 es de 36. Según este método y para este sujeto, la mediana en T_1 es -2.5 ms y la mediana en T_2 es de 0 ms, por tanto la latencia es igual a -2.5 ms.

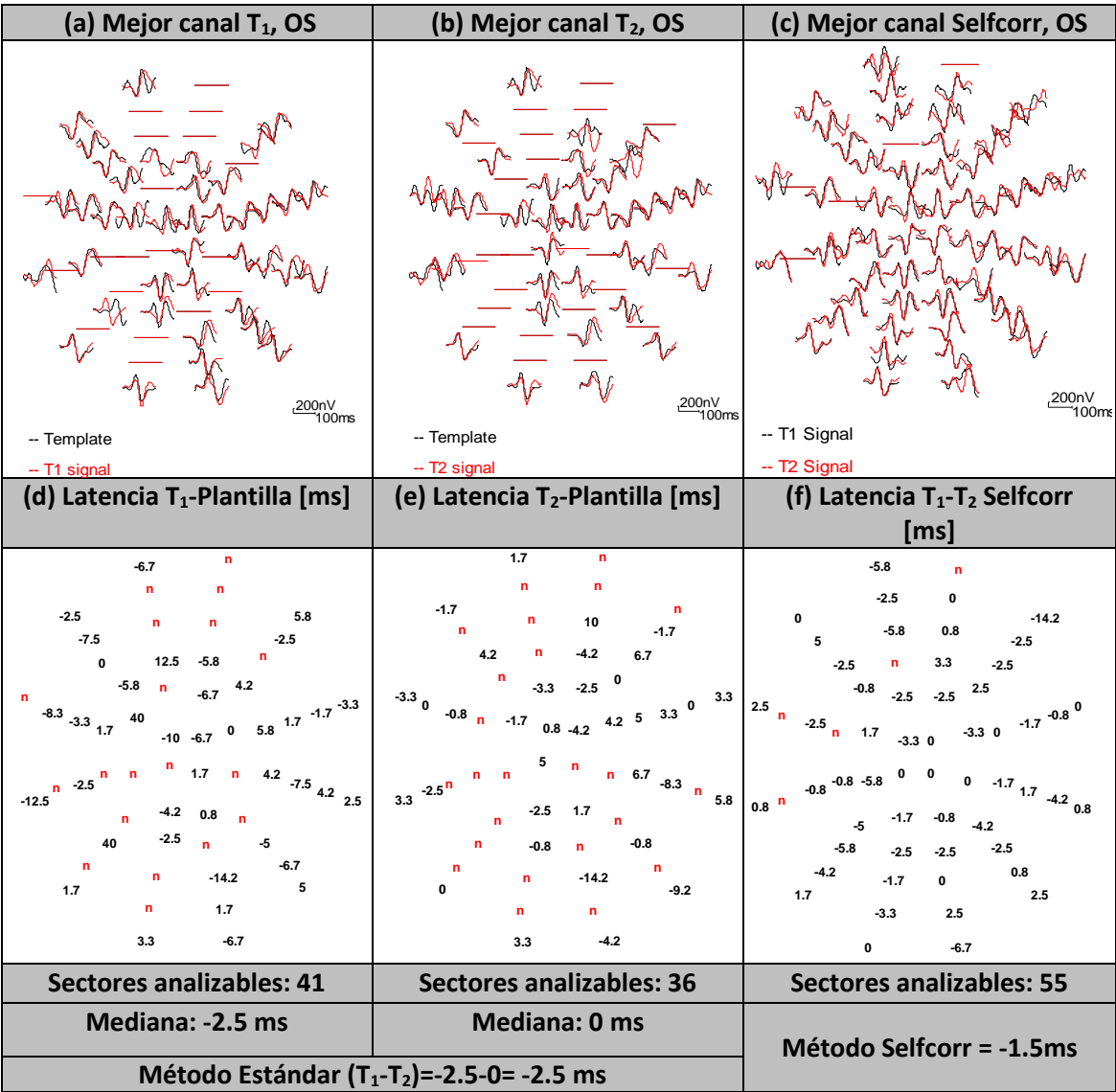


Figura 32 Variación de latencias T₁-T₂ para un determinado ojo de un sujeto control (Template=Plantilla, Signal=Señal)

La **Figura 32.f** muestra el resultado de latencia obtenido con el método Selfcorr . El número de sectores analizables es 55 y el resultado de la latencia obtenido, expresado como promedio de todos los sectores analizables, es de -1.47 ms.

La **Tabla 8** muestra los resultados finales de ambos métodos aplicados a los 18 sujetos de control. Los resultados presentados en la tabla se han calculado realizando la media de cada uno de los métodos con los datos de todos los pacientes.

Tabla 8 Valores obtenidos del grupo de control

	Progresión latencia	Coeficientes de variabilidad		Sectores analizables
Método	Media± SD [ms]	CV _{ENTRE}	CV _{INTRA}	Media±SD
Estándar	-0.9±1.7	15.83	50.64	36±8
Selfcorr	0.5±0.9	5.68	35.22	Mejor canal: 45±8
				Horizontal: 29±10
				Vertical: 33±9

Según el método Estándar, la diferencia de tiempo de las señales entre T₁ y T₂ tiene un valor medio de -0.9±1.7 ms y para el método Selfcorr su valor es 0.5±0.9 ms. Este resultado es coherente puesto que la diferencia de tiempos de las señales en dos test espaciados 24 horas y en sujetos sanos, debería ser prácticamente nulo. Se comprueba además que la variabilidad de las medidas es menor para el método Selfcorr tanto para el caso entre-sujetos (15.83 vs. 5.68) como para el caso intra-sujetos (50.64 v. 35.22 , p<0.05, Wilcoxon matched-pairs signed-rank test).

En la **Tabla 8** también se muestra el número medio de sectores analizables. Se ha comparado el número de sectores analizables del método Estándar con tres casos distintos del método Selfcorr: sólo se utiliza un canal horizontal, sólo se utiliza un canal vertical y utilizando el mejor canal. Con el método Selfcorr se consigue en promedio una mejora de 9 sectores respecto al método Estándar, y teniendo en cuenta que cada ojo se divide en 60, equivale a un 15%. El estudio estadístico revela que existe diferencia significativa entre el número de sectores analizables por cada método (Unpaired t test two-tailed, p<0.05). En el caso de las tres opciones posible del Selfcorr, se comprueba que los mejores resultados se obtienen en este orden: mejor canal, canal vertical y canal horizontal, habiendo diferencia significativa entre ellos (p<0.005).

El número de sectores analizables es mayor en el método Selfcorr (mejor canal) pues el método Estándar compara las señales del paciente con una plantilla creada con señales de otros

pacientes, por lo que es relativamente probable que haya disparidad. La **Figura 33** muestra un ejemplo: las señales no son analizables a efectos de cálculo de latencias, según el método Estándar, a pesar de que las señales presentan formas de onda claras.

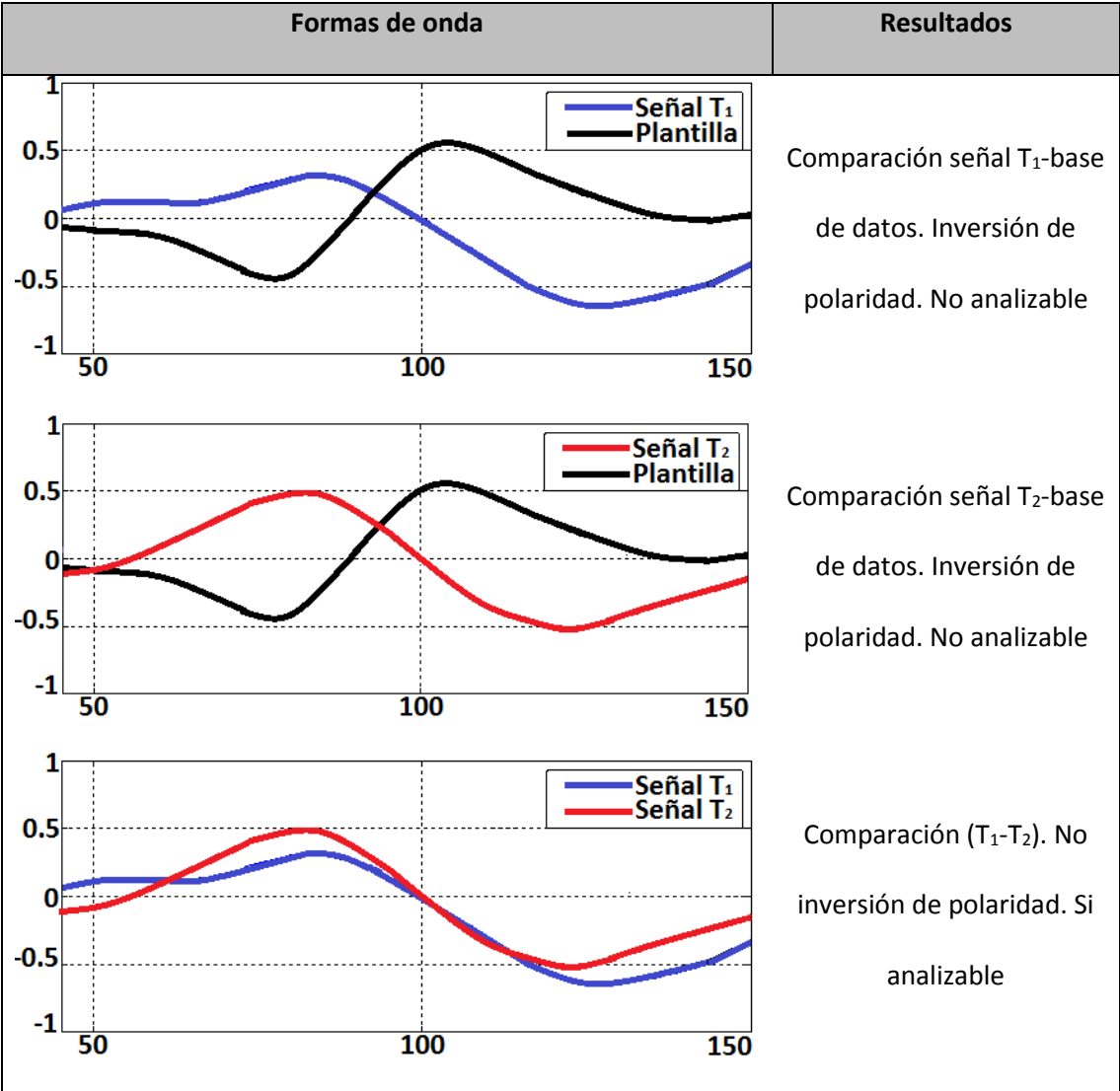


Figura 33 Ejemplo de señales no analizables por el método Estándar y sí analizables por el método Selfcorr.

Sectores analizables por cuadrantes.

La **Tabla 9** muestra la ganancia de sectores analizables del método Selfcorr respecto al método Estándar por cuadrantes.

Tabla 9 Ganancia de sectores analizables por cuadrantes de Selfcorr respecto a Estándar.

Temporal	Superior	Inferior	Nasal	No analizado.
22.71%	14.44%	3.60%	11.11%	13.89%

Se comprueba que hay diferencias significativas entre la ganancia del sector temporal y el resto de ganancias ($p < 0.05$), no hay diferencia entre superior e inferior ($p > 0.05$), y la menor ganancia es significativa para el caso inferior ($p < 0.05$).

6.4.2 Resultados para el grupo de pacientes

Valores de latencia por método

La Figura 34 muestra los resultados del análisis mediante los métodos Estándar y de Selfcorr del ojo OS de un paciente en particular con EM. Las **Figura 34.a** y **Figura 34.b** muestran para cada sector analizable las formas de ondas que intervienen en la correlación: la traza Estándar se corresponde con la señal de la plantilla de referencia y la traza T_1 se corresponde con la señal del sujeto; la **Figura 34.b** presenta idéntica información, pero para las señales obtenidas en T_2 . En la **Figura 34.c** se muestran las funciones que intervienen en la correlación en el método Selfcorr, siendo T_1 y T_2 los momentos de realización de la prueba. Con una línea horizontal se muestran los sectores que no son analizables.

En la Figuras **Figura 34.d**, **Figura 34.e** y **Figura 34.f** se muestran los resultados finales, de ambos métodos. En **Figura 34.d** se indica la latencia obtenida mediante el método Estándar para las señales obtenidas en T_1 y en la **Figura 34.e** el resultado obtenido en la prueba T_2 . El número de sectores analizables en T_1 es de 28 mientras que en T_2 es de 31. Según este método, la mediana en T_1 es 10.8 ms y la mediana en T_2 es de 8.3 ms, por lo que la variación es igual a 2.5 ms. La **Figura 34.f** muestra el resultado de latencia obtenido con el método Selfcorr. El número de

sectores analizables es de 41 y el resultado como promedio de todos los sectores analizables es de 1.8 ms.

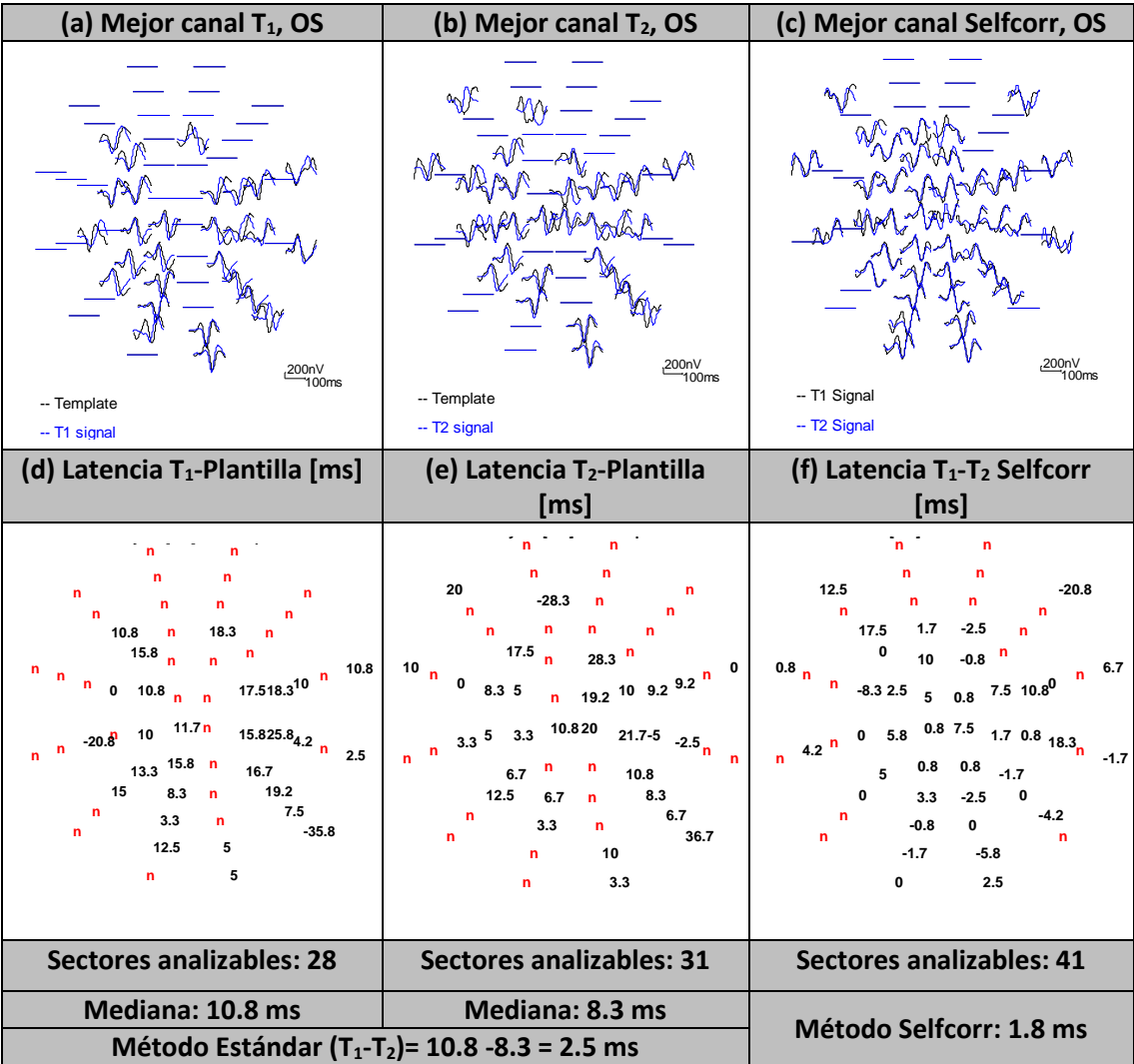


Figura 34 Variación de latencias T₁-T₂ para un determinado ojo de un paciente.
(Template=Plantilla, Signal=Señal)

En la **Tabla 10** se muestran los resultados numéricos obtenidos del análisis de los datos clasificando los ojos como NO (afectado por neuritis óptica) o no-NO (no afectado por neuritis óptica). Para los dos métodos la variación del ojo NO es menor que la del no-NO. Se puede comprobar que los datos de los ojos no-NO están mucho menos dispersos y más cercanos a 0 que los ojos NO. Si se comparan los métodos, el método Selfcorr presenta una menor dispersión de los datos.

Tabla 10 Valores obtenidos grupo de pacientes.

	Progresión de latencia: [ms]. Media ojo a ojo.		Número medio de sectores analizables. Media de pacientes.	
	Estándar	Selfcorr	Estándar	Selfcorr
NO Media± SD	0.9±5.8	2.1±3.0	28±13	38±14
No-NO Media± SD	0.9±4.3	1.9±1.6		

La **Tabla 10** muestra también el número de sectores analizables por método, siendo el caso de Selfcorr (38) significativamente mayor (Unpaired t test, $P<0.005$) que en el caso del método Estándar (28), equivalente a una mejora del 17%.

6.4.3 Comparación latencia - OCT

Como última prueba en las señales de los pacientes, se ha comparado el valor de latencia entre los dos test con la variación de CFNR entre los dos test. Para ello se ha calculado el valor R2 de Spearman (**Tabla 11**).

Tabla 11 Correlación OCT-latencia PEVmf en el caso test-retest.

	OJOS_NO		OJOS no_NO	
Variación CFRN	8.76±8.54		6.58±6.01	
	Estándar	Selfcorr	Estándar	Selfcorr
Spearman	0.0235	0.0177	0.0698	0.5042
p	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

Se comprueba que en el único caso en el que hay correlación moderada entre ambos parámetros para no-NO es con el método de análisis de progresión de latencias Selfcorr.

6.4.4 Comparación controles-pacientes

A modo de resumen se muestra la (Tabla 12).

Tabla 12 Resumen de valores obtenidos.

Base de datos.	Método	Latencia [ms]	± SD [ms]
Controles	Estándar	-0.9	1.7
	Selfcorr	0.5	0.9
No-NO	Estándar	1.9	1.6
	Selfcorr	0.9	4.3
NO	Estándar	0.9	5,8
	Selfcorr	2.1	3.0

Se puede comprobar que en todos los casos la variación de latencia en el grupo de controles es menor que en no-NO y que en NO. Se ha realizado un estudio estadístico sobre los datos, comparando los resultados de los ojos afectados con los ojos sanos según cada método. Los valores de P obtenidos son siempre mayores que 0.05 por lo que se asume que no hay diferencias significativas entre las latencias de los ojos sanos y de los ojos afectados por ninguno de los dos métodos.

6.5 Discusión del capítulo

En este capítulo se ha presentado una técnica alternativa, denominada Selfcorr, para la medida de la progresión de latencia de señales PEVmf entre diferentes sesiones de prueba. Varios artículos anteriores consideran que variaciones mínimas entre señales test-retest del mismo sujeto son un buen indicador de repetividad en PEVmf (Sriram et al., 2012; Thie et al., 2012). Por

ejemplo, en el trabajo de (Bengtsson et al., 2005) midieron latencias entre sesiones tes1-test2 (7 días-8 meses) en sujetos sanos encontrando valores de correlación entre 0.84 y 0.90 indicando un alto grado de similitud entre ambas pruebas. El estudio presentado en este capítulo no es comparable numéricamente pues el método Selfcorr no permite calcular correlaciones.

Con la base de datos de 18 sujetos sanos, en las que la captura de señal se llevó a cabo con 24 horas de diferencia, **el método Selfcorr obtuvo variaciones de latencia más cercanas a cero** (valor ideal) comparadas con aquellas obtenidas con el método Estándar, mejorando la precisión de las medidas ($SD_{ESTÁNDAR}=1.7$ ms vs. $SD_{SELF CORR}0.9$ ms).

El método Selfcorr obtiene mejores resultados comparado con los obtenidos en artículos similares. En (Sriram et al., 2012) los autores estudian la reproducibilidad⁶ de la latencia en diez sujetos de control, capturando únicamente el canal vertical y siendo el tiempo entre pruebas entre 1 y dos semanas, obteniendo un valor medio de todos los controles de 3.2 ms de diferencia entre las dos pruebas. En el artículo (A. I. Klistorner et al., 2007) obtuvieron una diferencia de 2.8 ± 1.9 ms a partir de señales de 20 sujetos de control con una diferencia de tres meses entre las dos pruebas.

Utilización de señales del mismo paciente

Una de las causas de la mejora es que el método Estándar se basa en realizar la correlación de la señal del paciente con una plantilla de referencia proveniente de una base de datos de sujetos de control, obtenidas por (Fortune et al., 2004), siendo este método sensible a la diferencia de

⁶ De acuerdo con el Vocabulario Internacional de Metrología, la reproducibilidad de resultados de mediciones es la proximidad entre los resultados de mediciones sucesivas del mismo parámetro bajo condiciones de medición que cambian.

las señales PEVmf entre individuos provocadas por las variaciones morfológicas y anatómicas entre sujetos (Bengtsson et al., 2005). El método Selfcorr es más fiable pues al utilizar señales provenientes del mismo paciente, no se ve afectado por la variabilidad intersujeto. Por ejemplo, el problema de la inversión de polaridad prácticamente desaparece. Esto permite en la práctica clínica y en la investigación detectar cambios menores con mejor precisión.

El algoritmo de selección de canales.

Primero se ha comprobado que si se utilizase únicamente el canal vertical, se obtendrían mejores resultados que si se utiliza únicamente el canal horizontal, debido a su situación respecto al inión. Este resultado concuerda con publicaciones anteriores (D. Hood, 2003). Este resultado es interesante si se utiliza un sistema de captura que no permita el registro simultáneo de varios canales.

Se ha diseñado un algoritmo de búsqueda de **las señales óptimas** para realizar la correlación. Para minimizar el efecto de variables externas, siempre se deben correlar señales provenientes del mismo ojo, sector y canal. El algoritmo Estándar elige el canal con mayor SNR de todos los disponibles y automáticamente elige su pareja, que puede tener una calidad muy baja. En cambio, el método **Selfcorr descarta aquellos canales en los cuales una de sus señales está por debajo del umbral** y de los restantes elige aquel canal cuya suma de SNR es máxima. La **Tabla 13** muestra un ejemplo de selección de canal para un ojo y sector concreto entre dos pruebas:

Tabla 13 Ejemplo de selección de canal.

Test	SNR CH 1	SNR CH 2	SNR CH 3	SNR CH 4	SNR CH 5	SNR CH 6
Test 1	1.6	1.9	2.2	2.1	2	2.1
Test 2	1.6	1.6	1.6	1.9	1.9	1.8
Suma SNR	3.2	3.5	3.8	4	3.9	3.9

En este caso, el método Estándar buscaría el canal con mayor SNR de entre todos los canales y pruebas posibles, en este caso el CH 3 (valor de SNR=2.2). El problema es que este canal es no analizable, pues su valor de SNR para el test 2 está por debajo del umbral (1.6). En cambio, el método Selfcorr utilizaría aquel canal cuya suma (SNR test1 + SNR test2) fuese de mayor valor, siendo ambos analizables, en este caso el canal 4.

Utilizar media o mediana

Una cuestión que queda planteada es la idoneidad del uso de la media o la mediana para “representar la tendencia” de variación de latencia en un ojo completo. En el caso de una distribución normal perfecta, la media y la mediana presentan un mismo valor. Pero si hay asimetría en la distribución, la media se ve más afectada por valores extremos de variación de latencia. En las primeras fases de enfermedad, son pocos los sectores del ojo que están afectados, pero son de gran importancia pues en base a ellos ya se puede determinar si un ojo está afectado o no. Por eso se **considera importante que los valores extremos**, lógicamente asociados a esos pocos sectores afectos, **no se diluyan con el uso de la mediana, y si estén presentes con el uso de la media.**

Comparación PEVmf-OCT

A pesar de que varios estudios han encontrado relación entre la latencia PEVmf y el espesor de la retina, los resultados mostrados en este capítulo sólo encuentran relación en un caso de cuatro posibles (ojos no-NO), método Selfcorr. Según [\(A. I. Klistorner et al., 2014\)](#), **la relación entre latencia y CFNR se debe a la degeneración retrógrada de los axones dañados por un brote agudo en la parte retro-quiásmática de la vía visual**, principalmente en el tracto óptico o en las radiaciones ópticas.

Capítulo 6

Los pacientes sobre los que se han hecho este estudio, están en un estado avanzado de EM, presentando los ojos no afectados clínicamente una afección subclínica muy alta. Esto puede ser causa de:

- No hay diferencias significativas entre los ojos NO y no-NO en los valores de latencias.
- Todos los pacientes sufrieron un brote de NO al menos seis meses antes del estudio, tiempo suficiente para que la degeneración axonal retrógrada en la CFNR se haya completado.
- Debido a su avanzado estado, posiblemente con casos de muerte axonal, no hay margen de recuperación del valor de latencias, por lo que el valor es constante a lo largo del tiempo.
- Puede que el valor que más influya sea inflamación/daño axonal en el tracto óptico o en las radiaciones ópticas por lo que no se encuentra relación entre el valor de CFNR y latencia PEVmf.

Segundo pico

Aunque en este capítulo no se han calculado valores numéricos utilizando el algoritmo de segundo pico, se incluye en la discusión una breve reflexión sobre las ventajas del método de Selfcorr respecto al método de segundo pico, pues no presenta los problemas de identificación de picos y de “doble joroba”.

El problema de identificación de picos, presentado en (De-Santiago et al., 2015), se explicará mediante un ejemplo. La **Figura 35** representa dos señales provenientes de un mismo paciente, ojo, sector y canal en dos pruebas distintas. Para cada señal, el segundo pico está marcado con una línea vertical. **Las señales morfológicamente son similares, pero un pequeño descenso de la señal en el segundo test al final del registro provoca una gran variación en la identificación del segundo pico**, pasando de ser 160 ms en la prueba azul a 237 ms en la prueba roja,

provocando una diferencia de $237-167=77$ ms. En cambio, si se utiliza el método Selfcorr el valor obtenido es de 1.7 ms. Visualmente es fácil comprobar que ambas señales son prácticamente iguales, por lo que el valor de 1.7 ms es real y el valor de 77 ms es erróneo.

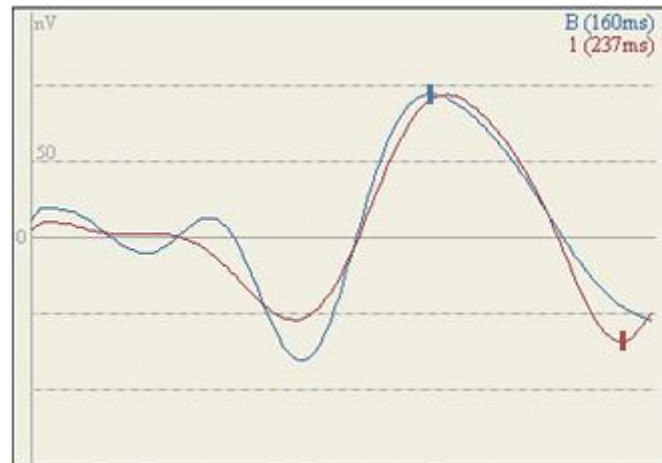


Figura 35 Problema de identificación de picos.

El problema de la “doble joroba” está explicado ampliamente en la referencia ([Thie et al., 2012](#)).

Los autores los describen como un problema atípico (ver la **Figura 36**).

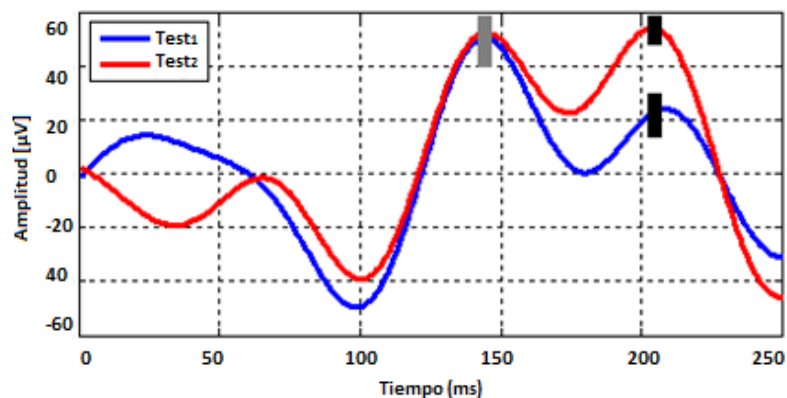


Figura 36 Problema de la doble joroba.

Se produce cuando una onda presenta dos máximos locales seguidos (señalados en gris y negro), por lo que es difícil determinar cuál de ellos es el pico mayor, y cuál es el pico menor o si es simplemente un único máximo al que se le ha sumado un artefacto. **El algoritmo de segundo**

pico “dudará” entre cuál es el valor correcto, mientras el algoritmo de correlación cruzada será invariable respecto a este efecto.

6.6 Conclusiones del capítulo

En este capítulo se ha presentado un nuevo método de cálculo de la progresión de la latencia, denominado Selfcorr. Se ha comparado este método con los métodos típicos que se usan actualmente: el método Estándar (mediante extensa comparación numérica) y el método del segundo pico (mediante una breve comparación morfológica en la discusión), demostrándose que **el método Selfcorr presenta mejores resultados en sujetos sanos** (resultados más próximos a los valores ideales y mayor número de sectores analizables). Se ha aplicado este método a una base de datos con esclerosis múltiple, obteniéndose resultados coherentes al compararlos con el método Estándar y con la prueba OCT.

CAPÍTULO 7

DESCOMPOSICIÓN EMPÍRICA EN

MODOS PARA MEJORA DE

REGISTROS PEVMF

7 DESCOMPOSICIÓN EMPÍRICA EN MODOS PARA MEJORA DE REGISTROS PEVMF

7.1 Introducción al capítulo

Señales PEVmf como sumas de contribuciones

Las señales registradas en la prueba PEVmf **reflejan la interacción entre un gran número de procesos muy diversos en el córtex visual** (señales correspondientes al estímulo, otras señales del EEG, ruido externo, etc.). Estos procesos, al interactuar unos con otros, enmascaran y distorsionan los patrones de información que contienen los datos de utilidad en el proceso diagnóstico. En consecuencia, todo proceso matemático que permita **descomponer la señal registrada** en sus diversas **componentes individuales y seleccionar aquellas más apropiadas**, potencialmente permitirá **incrementar la capacidad** diagnóstica obtenida mediante el análisis.

El término "**descomposición**" significa en el campo de procesado de señal desglosar una señal capturada en ciertas componentes que no era intuitivas cuando los datos iniciales se adquirieron. Estas componentes individuales se pueden obtener mediante determinados procesos matemáticos, ayudando a identificar los patrones ocultos y en general, separando las componentes de señal de las componentes de ruido. Muchos de los algoritmos habitualmente utilizados en el procesado de señales (transformada de Fourier, Wavelets...) se basan en la extracción de diferentes tipos de componentes de una señal original.

La transformada de Fourier

La transformada de Fourier es el método más utilizado en el procesamiento de potenciales evocados visuales y multifocales (Macfarlane, 2008). El resultado de la transformada de Fourier

puede verse como una descomposición del registro inicial en funciones armónicas básicas cuyos parámetros son frecuencias y amplitudes concretas. Los resultados obtenidos por la transformada de Fourier solo reflejan un cierto estado promediado del proceso, ya que esta transformada se basa en la suposición **de señal estacionaria de los datos iniciales**. Esto provoca que sea imposible determinar cuándo se han producido ciertos eventos espectrales particulares. La mayoría de las señales electrofisiológicas contienen numerosas **características no estacionarias o transitorias**: derivas, tendencias, cambios abruptos, así como comienzos y terminaciones de ciertos eventos. Estas características son a menudo **la parte más interesante de la señal** y el análisis de Fourier no resulta apropiado para detectarlas.

La transformada Wavelet

Para evitar las limitaciones asociadas con la no estacionariedad de la serie inicial, se puede utilizar la transformada Wavelet ([Burrus C. S., Gopinath, & Guo, 1997](#)). Esta transformada realiza una descomposición sobre una base fija de funciones que debe establecerse de antemano (Bior, Morlet...). Como ventaja sobre la transformada de Fourier, cada componente resultante posee parámetros que determinan su escala y nivel en el tiempo que solucionan el problema asociado con una posible falta de estacionariedad en el proceso analizado.

Tanto Fourier como Wavelets han recibido ambas un amplio reconocimiento debido a las técnicas matemáticas consolidadas que utilizan y a los algoritmos de implementación disponibles en el ámbito del procesado de señal ([Miguel-Jiménez, 2012](#)).

Descomposición Empírica en Modos (EMD)

En este capítulo se ha realizado el estudio de las señales PEVmf mediante un tipo de descomposición que no solo permita trabajar con procesos no estacionarios, sino que también

sea adaptativo (determinado por los datos iniciales). Esta descomposición es la Descomposición Empírica en Modos (EMD).

7.1.1 Descomposición Empírica en Modos (EMD)

EMD es un método adaptativo para el análisis de señales no lineales y no estacionarias (Huang et al., 1998) (Branch et al., 1998). Produce una separación local y completamente característica de los datos origen en oscilaciones rápidas y lentas. Se utiliza para el estudio de las propiedades estacionarias y no estacionarias de series temporales y se ha demostrado su efectividad en el procesamiento de diferentes señales biomédicas y en ingeniería, como por ejemplo EEG (Pachori, Avinash, Shashank, Sharma, & Acharya, 2015), clasificación de señales de ECG (Sharma & Pachori, 2015), eliminación del ruido en ECG (Jinseok Lee, McManus, Merchant, & Chon, 2012) y en electroretinogramas (Bagheri, Persano Adorno, Rizzo, Barraco, & Bellomonte, 2014). En el trabajo de (H. Liang, Bressler, Buffalo, Desimone, & Fries, 2005) aplicaron EMD al análisis de la actividad neuronal de un macaco en el área V4 del córtex visual, demostrando que los potenciales evocados pueden ser descompuestos en una suma de componentes intrínsecas, estando las primeras componentes asociadas a la actividad gamma y las últimas componentes a la actividad de los PEVs. En el trabajo de (Vergallo et al., 2014) usaron EMD para descomponer las señales EEG y detectar en ellas las señales de PEVs.

El método EMD **descompone cualquier señal** (con independencia de que sea periódica o estacionaria) en un número finito de **funciones de Modo Intrínseco (IMF) y un residuo**. Una IMF es una función matemática que satisface dos condiciones:

- En todo el registro temporal, el número de extremos (máximos o mínimos) y el número de pasos por cero debe ser igual o diferir a lo sumo en uno.
- En cualquier punto, el valor medio de las envolventes definidas por el máximo local y por el mínimo local es cero.

El nombre de función de modo intrínseco representa el modo de oscilación implícito a los datos, sin depender de ninguna circunstancia ajena. Con esta definición, en cada ciclo de IMF (siendo un ciclo el intervalo entre cruces por cero), presenta un único modo de oscilación.

En los registros PEVmf la descomposición EMD se aplica sobre la ventana de señal del mejor canal ($x(t) = X40-150$). La ecuación que define la señal original $x(t)$ como una suma finita de N IMFs (numeradas de 1 a j) y de un residuo r_N es la siguiente:

$$x(t) = \sum_{j=1}^N IMF_j + r_N(t) \quad \text{Ecuación 14}$$

El método de descomposición EMD se ha implementado mediante dos bucles anidados. El primer bucle se repite hasta que se obtiene una señal que cumple los requisitos para ser una IMF. El segundo bucle se repite hasta que se han obtenidos las N IMFs.

El primer bucle comprende los siguientes pasos.

- Se parte de la señal original $x(t)$.
- Se buscan todos los extremos (máximos y mínimos) de $x(t)$.
- Se generan los valores de envolventes superior (ES) e inferior (EI) mediante una interpolación cúbica.
- Se calcula la media entre las dos envolventes: $M(t) = (ES + EI) / 2$ (Figura 37)

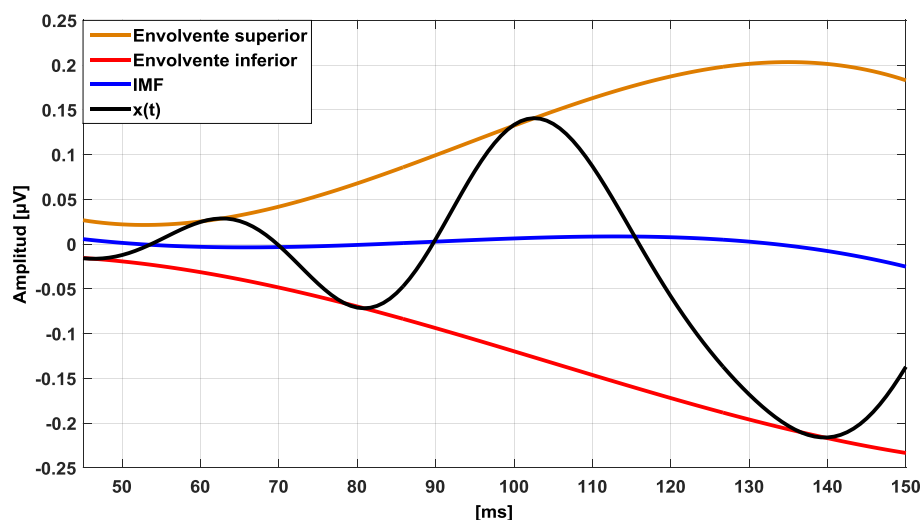


Figura 37 Envolvente superior, envolvente inferior y media de envolventes.

- e) Se resta a la señal original la media de las envolventes: $c(t)=x(t)-M(t)$.
- f) Se comprueba si la señal $c(t)$ cumple el criterio de IMFs.
- g) Si no se cumple el criterio, $x(t)=c(t)$ y se retorna al punto c). Este primer bucle se repite hasta que se consigue que la señal $c(t)$ obtenida cumpla el criterio de IMFs.
- h) Si cumple el criterio, entonces $IMF1=c(t)$ y el residuo $r(t)=x(t)-c(t)$ es la nueva entrada para este bucle en el punto a).

El número de máximos y mínimos se decrementa a medida que se va incrementando el número de IMFs (iteraciones del primer bucle). El segundo bucle se detiene cuando $r(t)$ contiene un único extremo (máximo o mínimo) o se han conseguido las N IMFs.

La Figura 38 muestra dos señales correspondientes a cada ojo de un paciente descompuestas en IMFs (N=4). Las primeras IMFs contienen las componentes de frecuencia más elevadas de la señal original.

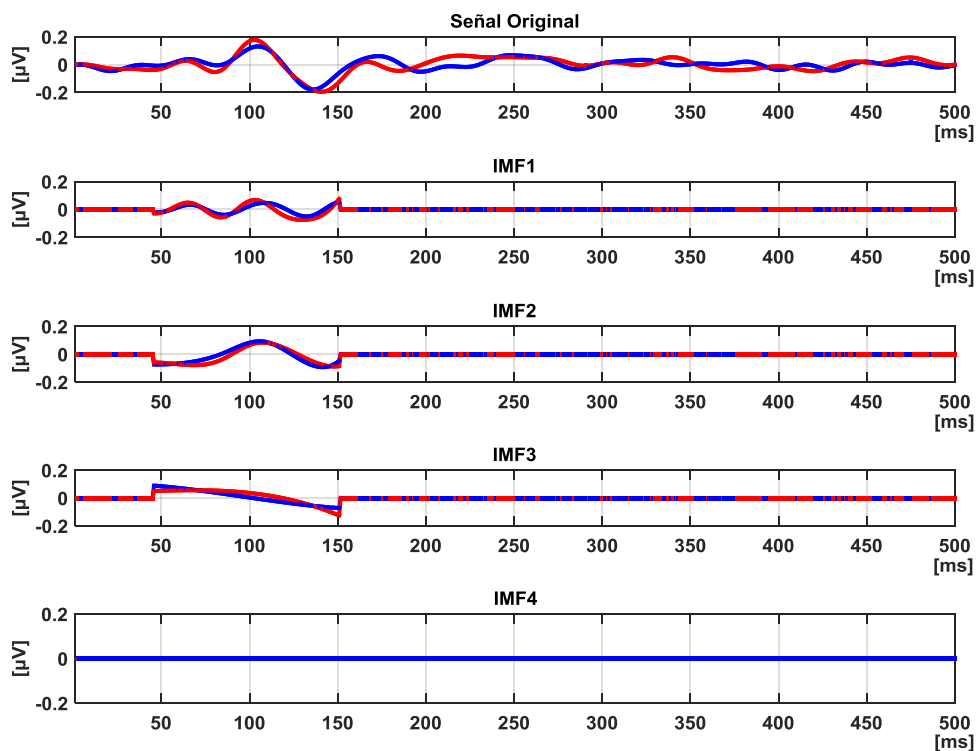


Figura 38 Señal original descompuesta en 4 IMFs. Ojo derecho en azul y ojo izquierdo en rojo.

Una vez realizada la descomposición de la señal original $x(t)$ en N IMFs, es posible utilizar una o varias IMFs para el procesamiento de registros de PEVmf, según los siguientes criterios:

1.- Filtrado en el dominio de la frecuencia

- **Filtrado paso alto:** seleccionando las primeras IMFs de la descomposición, se obtienen las frecuencias más elevadas de la señal original.
- **Filtrado paso bajo:** seleccionando las últimas IMFs y suponiendo el residuo despreciable, se obtiene información de baja frecuencia de la señal original
- **Filtrado paso banda:** mediante la selección de una o varias IMFs intermedias.

2.- **Seleccionando la IMF con la máxima respuesta** (SNR, PaP,...) en la ventana de señal; se hipotetiza que la IMF seleccionada tiene la capacidad de resaltar las componentes de señal frente a las componentes de ruido.

7.2 Objetivos e hipótesis

El principal objetivo de este capítulo es investigar la mejora obtenida en el diagnóstico de EM con señales de PEVmf filtrando los registros con el método de descomposición empírica en modos.

En primer lugar, se aborda la capacidad diagnóstica analizando la amplitud o intensidad de los registros PEVmf mediante la descomposición de la señal en sus IMFs correspondientes y procesando la función de modo implícito que presenta la máxima respuesta según el criterio PaP. En segundo lugar, se investigará un nuevo método de medida de latencias interoculares, basado en la realización de la correlación cruzada entre las IMFs con la máxima respuesta de las señales a comparar.

Se plantea la hipótesis de que la descomposición de una señal de PEVmf en sus IMFs permitirá mejorar la discriminación entre registros provenientes de distintos grupos de pacientes de EM, mejorando el diagnóstico de esta enfermedad. Esta hipótesis se plantea en función de las ventajas de seleccionar una IMF con la máxima respuesta, en la cual:

- **La intensidad de señal medida sea un fiel reflejo de la situación de la vía visual.**
- **La intensidad de señal sea constante entre similares condiciones de medida.**
- **El ruido es mínimo pues está contenido en otras IMFs.**

7.3 Pacientes y Métodos

7.3.1 Base de datos de pacientes

Para realizar este estudio se han utilizado las bases de datos “Control, RIS, CIS y Pacientes EM” descritas en el capítulo “Pacientes y método”.

7.3.2 Análisis de intensidad de los registros de PEVmf

Se ha implementado un nuevo método de medida de la intensidad de los registros de PEVmf, en donde el preprocesado de las señales se realiza obteniendo la descomposición EMD y seleccionando la IMF con la máxima respuesta, considerando como criterio la amplitud pico a pico.

Método basado en IMFs (MBIMF)

Para cada uno de los registros de PEVmf (6 canales por sector), se realizó la descomposición EMD ($N(\text{máx})=4$) y se eligió como IMF con la máxima respuesta aquella con mayor valor de amplitud pico a pico (diferencia entre el máximo y el mínimo) en el intervalo de 45 a 150 ms.

Respuestas $x(t)$ e IMFs para distintas excentricidades

La Figura 39 representa, para un determinado paciente, los 60 sectores de la señal original y su correspondiente IMF con la máxima respuesta, indicado expresamente la situación topográfica del anillo número 5, correspondiente a los sectores situados entre los 9.8° y los 15° .

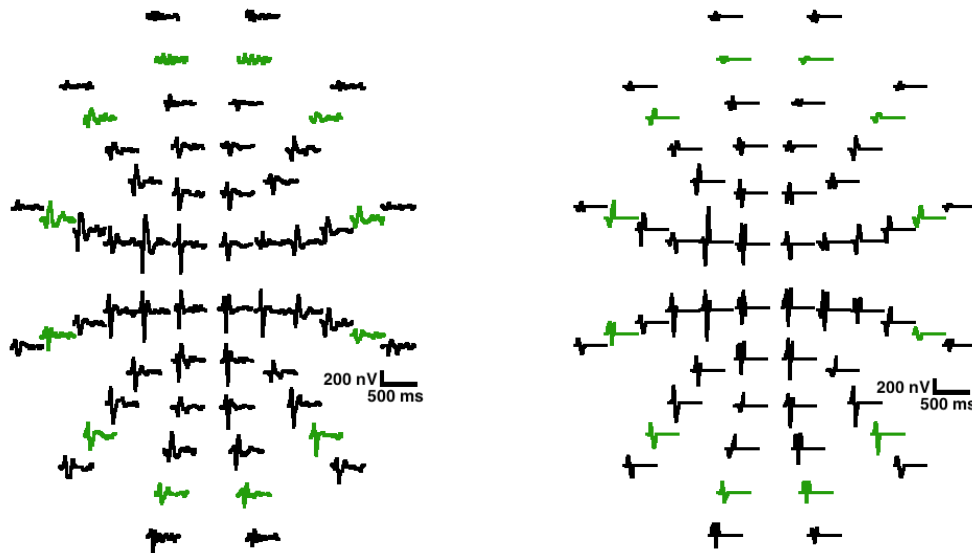


Figura 39 Señales originales (izquierda) e IMF con la máxima respuesta (derecha) con indicación expresa del anillo 5 (en verde).

Índice de discriminación entre grupos

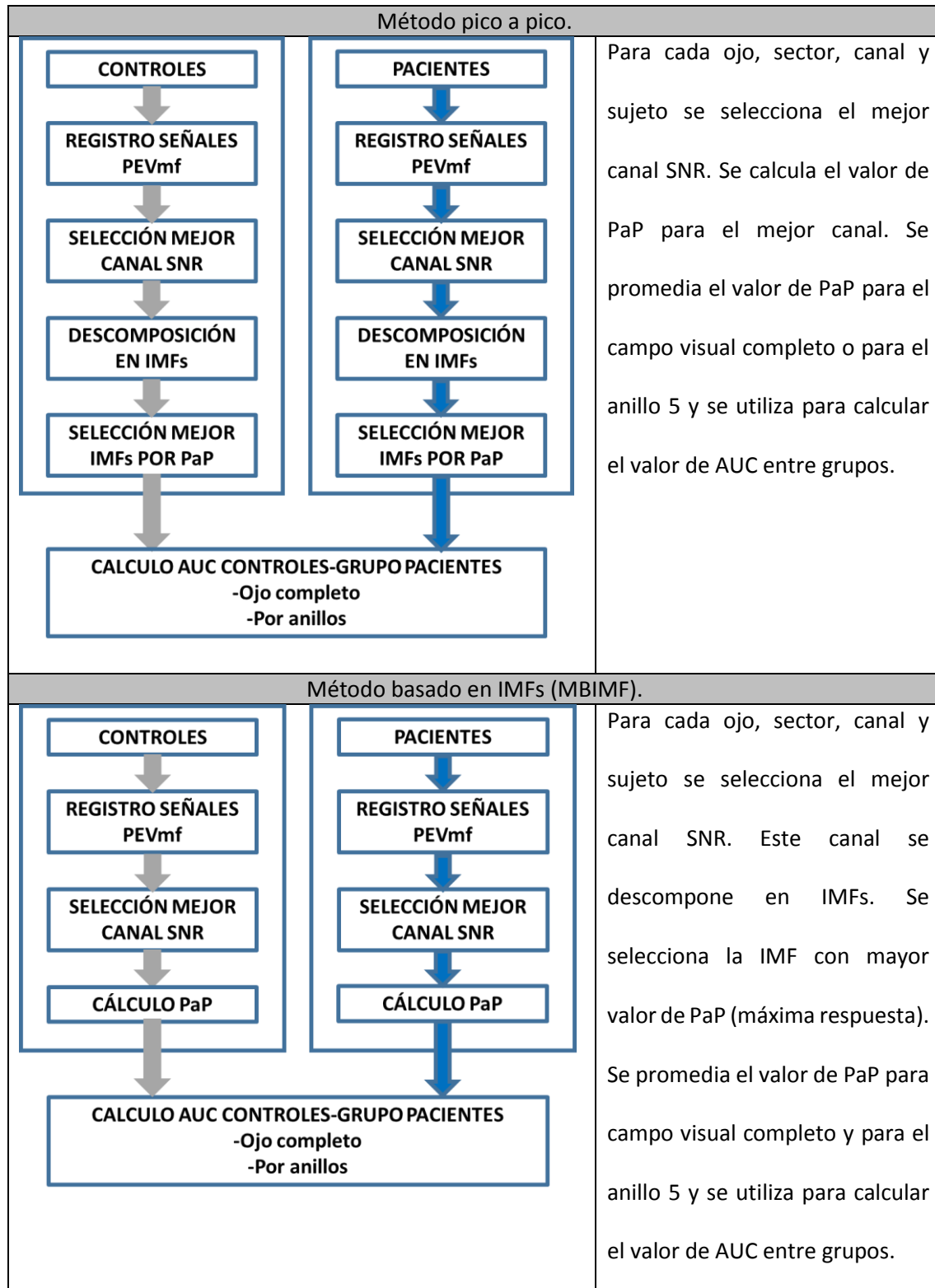
Los valores de PaP medidos en la IMFs con la máxima respuesta promediados por cada ojo de cada paciente y método se utilizaron para calcular la curva ROC y sus respectivas AUCs para cada grupo de pacientes con el grupo de controles. El parámetro AUC se calcula para el campo visual completo y para el anillo número 5.

Método Pico a Pico

Se calcularon los valores de PaP del mejor canal SNR de señal original $x(t)$. Se promedió el valor de PaP del campo visual completo o para el anillo 5 y el valor resultante se utilizó para calcular el valor de AUC entre grupos.

A modo de resumen, la **Tabla 14** representa mediante flujogramas los pasos seguidos para obtener los valores de AUC por ambos métodos.

Tabla 14 Diagrama de flujo.



7.3.3 Latencias interoculares

La latencia interocular (IO) se define como el retardo temporal que presenta la señal de un ojo de un paciente respecto a su ojo compañero, típicamente el tiempo correspondiente al ojo derecho menos el tiempo correspondiente al ojo izquierdo:

$$L_{\text{INTER}} = L_{\text{OD}} - L_{\text{OS}}$$

Ecuación 15

Según se define en la ecuación anterior, si el valor de L_{INTER} es positivo, significa que la latencia del ojo derecho ha sido mayor que la del ojo izquierdo, por lo que posiblemente haya un daño en el ojo derecho. De la misma manera sucede para el ojo izquierdo si el valor de latencia es negativo. En sujetos sanos, el valor de L_{INTER} debería ser muy cercano a cero, (D. Hood, Zhang, et al., 2000; A. I. Klistorner et al., 2008).

Cálculo de latencias mediante IMFs

Se propone un nuevo método de cálculo de latencias interoculares basado en IMFs (IMFM_{LAT}) formado por los siguientes pasos:

a) Se calcula el mejor canal interocular (MCI) para cada uno de los sectores. Para ello se calcula la SNR de cada canal y cada ojo para un mismo sector. El mejor canal interocular se considera como aquel que maximiza la suma de SNR de los dos ojos.

$$\text{MCI} = \max(SNR_{\text{OD}}^i + SNR_{\text{OS}}^i), i = 1 \dots 6$$

Ecuación 16

b) Se descomponen en IMFs (hasta un máximo de 4) la señales del canal elegido en el paso anterior. De manera similar, se elige la IMF de cada ojo con mayor valor de amplitud PaP (IMF_{OD} e IMF_{OS}). Esto permite que para un mismo sector, la IMF asociada a un ojo puede ser distinta que la IMF asociada a su ojo compañero. Como ejemplo, la Figura 40, donde para el ojo derecho se elige la IMF2 y para el ojo izquierdo IMF1.

c) Se calcula la correlación cruzada entre las dos señales seleccionadas (IMF_{OD} e IMF_{OS}).

El valor de desplazamiento que maximiza esta correlación es el que se toma como valor de latencia.

d) Para comprobar que las dos señales (IMF_{OD} e IMF_{OS}) no presentan inversión de polaridad, se calcula el coeficiente de correlación. Si el coeficiente de correlación es negativo, el sector se clasifica como no analizable y la señales se descartan.

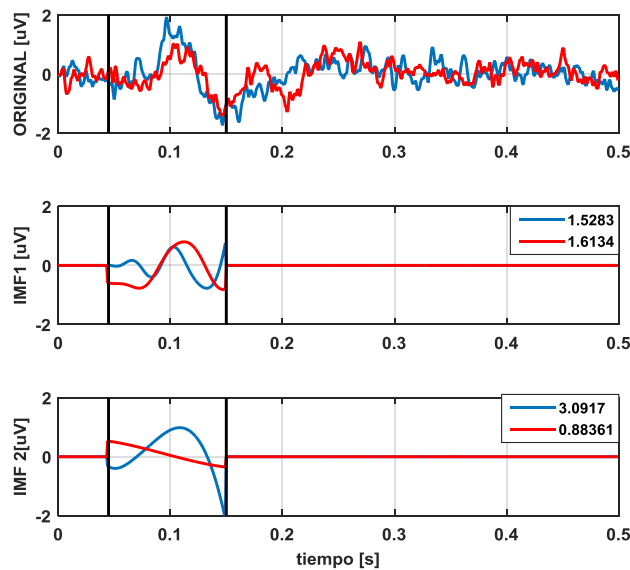


Figura 40 Descomposición de señales en IMFs para el cálculo de latencias. OD azul y OS en rojo. Los valores numéricos presentan el valor PaP y las barras verticales las ventanas de señal.

Método típico de medida de latencia interocular.

Los resultados obtenidos por este nuevo método se han comparado con el método estándar, desarrollado en (D. Hood, Zhang, et al., 2004) y explicado en el apartado 2.9. Brevemente, el cálculo de latencias en el caso interocular mediante correlación cruzada se basa en tomar como referencia el ojo contralateral del paciente. Para cada ojo y sector, se calcular “el mejor canal” como aquel con mayor SNR de los 12 posibles (6 canales x 2 ojos). Después, el proceso es similar al monocular. Para comparar ambos métodos ($IMFM_{LAT}$ y estándar) se calcularon los coeficientes de variabilidad intra-sujetos (CV_{INTRA}) e inter-sujetos (CV_{INTER}).

7.4 Resultados del capítulo

7.4.1 Estudio de intensidad de señal

Se presentan los resultados divididos en dos tipos de análisis. El primer tipo de análisis depende si es sobre la señal original o sobre la IMF de máxima respuesta. El segundo tipo de análisis depende de si los resultados fueron obtenidos después de analizar las respuestas promediadas del campo visual completo (CVC) o del anillo 5. En total son cuatro posibilidades de análisis.

Además, en las tablas presentadas se calculan dos medias:

- La Media_GP se calcula para cada grupo de pacientes y permite comparar los valores obtenidos en función del riesgo de EM (se promedian todos los métodos para obtener un valor por cada grupo de pacientes).

$$Media_{GP} = \frac{CVC_{ORIGINAL} + CVC_{MBIMF} + A5_{ORIGINAL} + A5_{MBIMF}}{4} \quad \text{Ecuación 17}$$

- La Media_ME permite saber qué valores se han obtenido con cada método (se promedian todas las bases de datos para obtener un valor por cada método)

$$Media_{ME} = \frac{CONTROL + RIS + CIS_{NO} + CIS_{no-NO} + MS_{NO} + MS_{no-NO}}{6} \quad \text{Ecuación 18}$$

El primer estudio realizado es calcular cuál es la IMF que en promedio presenta mayor amplitud PaP. Para ello se ha calculado el número de veces (en % sobre el total) que cada IMF ha sido elegida como mejor IMF para la base de datos de controles. Además, se ha calculado el punto de máxima densidad espectral de potencia que ha presentado cada IMF en promedio. Los resultados se muestran en la **Tabla 15**.

Tabla 15 Mejores IMFs y valores de frecuencia (controles).

	Original	IMF1	IMF2	IMF3	IMF4
%Mejor IMF	--	63.14%	34.73%	2.12%	0.00%
Max (espectro)	12.92 Hz	4.70 Hz	3.52 Hz	2.34 Hz	1.17 Hz

Se puede observar que la componente que más veces ha sido seleccionada es la componente IMF1, en el 63.14% de los casos, que se corresponden con el máximo de frecuencia (4.70 Hz). En ningún caso IMF4 ha sido seleccionada como la mejor IMF, lo que permite justificar que no es necesario calcular IMFs de orden superior. Al hacer el estudio estadístico se ha comprobado que hay diferencia significativa entre los máximos de frecuencia de cada punto ($p=0.03$, one-way ANOVA, Tukey PH test).

Estudio de PaP

La **Tabla 16** muestra los valores de PaP, obtenidos en la mejor IMF de cada señal, para la base de datos completa.

Tabla 16 Valor PaP para cada grupo de estudio.

AMPLITUD PaP [μV]		CONTROL	RIS	CIS		EM		Media_ME
				NO	no-NO	NO	no-NO	
CVC	ORIGINAL	0.66 ±0.11	0.56 ±0.10	0.42 ±0.11	0.55 ±0.09	0.46 ±0.11	0.48 ±0.14	0.55 ±0.13
	MBIMF	0.62 ±0.10	0.48 ±0.11	0.34 ±0.09	0.48 ±0.08	0.41 ±0.10	0.44 ±0.13	0.48 ±0.15
A5	ORIGINAL	0.59 ±0.11	0.37 ±0.10	0.20 ±0.06	0.2 8±0.08	0.22 ±0.07	0.24 ±0.09	0.34 ±0.16
	MBIMF	0.53 ±0.10	0.35 ±0.09	0.19 ±0.06	0.26 ±0.07	0.21 ±0.07	0.2 2±0.09	0.30 ±0.30
Media_GP		0.59 ±0.13	0.41 ±0.14	0.27 ±0.14	0.38 ±0.15	0.31 ±0.14	0.33 ±0.16	---

Como era de esperar, los valores de amplitud PaP ($0.59 \pm 0.13 \mu V$) asociados a los sujetos de control son significativamente mayores que las amplitudes de los grupos de pacientes: grupo RIS ($0.41 \pm 0.14 \mu V$, $p=0.03$, t-test no pareado), grupo CIS (NO= $0.27 \pm 0.14 \mu V$, no-NO= 0.38 ± 0.15

μV , $p=0.01$ no pareado) y grupo EM ($NO=0.31\pm0.14 \mu V$, $no-NO=0.33\pm0.16 \mu V$, $p=0.01$ no pareado), valores medios en las cuatro posibilidades de análisis: $CVC_{ORIGINAL}$, CVC_{MBIMF} , $A5_{ORIGINAL}$ y $A5_{MBIMF}$.

Debido al método de extracción de IMFs (al descomponerse la señal original en sumas de IMFs, la amplitud de la señal original se reparte entre las distintas componentes), se obtuvieron valores significativamente menores de pico a pico cuando se utilizó el método IMF comparado con las señales originales tanto para el campo visual completo ($CVC_{ORIGINAL}=0.55\pm0.13 > CVC_{MBIMF}=0.48\pm0.15 \mu V$, $p=0.02$ t-test pareado) como en el anillo A5 ($A5_{ORIGINAL}=0.34\pm0.16 \mu V > A5_{MBIMF}=0.30\pm0.30 \mu V$, $p=0.034$ t-test pareado).

Los valores de PaP fueron significativamente más pequeños en el anillo 5, en comparación con los obtenidos para el campo visual completo tanto en el caso de las señales originales ($CVC_{ORIGINAL}=0.55\pm0.13 \mu V$ vs $A5_{ORIGINAL}=0.34\pm0.16 \mu V$, $p=0.023$ t-test pareado) como para el caso de la mejor IMF ($CVC_{MBIMF}=0.48\pm0.15 \mu V$ vs $A5_{MBIMF}=0.30\pm0.30 \mu V$, $p=0.01$ t-test pareada). No se encontraron diferencias significativas ($p>0.059$) entre los valores medios de los grupos CIS-NO ($0.27\pm0.14 \mu V$), EM-NO ($0.31\pm0.14 \mu V$) y EM-no-NO ($0.33\pm0.16 \mu V$) obtenidos en cada una de las cuatro opciones de análisis.

Valores de AUC.

La **Tabla 17** muestra los valores de AUC obtenidos al realizar la comparación de cada uno de los grupos de pacientes con el grupo de sujetos de control. Como era de esperar, el valor de AUC aumenta conforme el paciente tiene mayor riesgo de desarrollar EM. El caso en el que se obtiene mayor capacidad de discriminación fue en el grupo EM-NO ($Media_GP=0.95$). El caso con peor capacidad de discriminación se encontró para los pacientes RIS ($Media_GP=0.71$).

Tabla 17 Valores de AUC obtenidos.

Valores de AUC		RIS	CIS		EM		Media_ME
			NO	No-NO	NO	No-NO	
CVC	ORIGINAL	0.66	0.91	0.84	0.94	0.86	0.84
	MBIMF	0.68	0.92	0.86	0.95	0.90	0.86
A5	ORIGINAL	0.73	0.95	0.92	0.94	0.92	0.89
	MBIMF	0.76	0.98	0.94	0.97	0.95	0.92
Media_GP		0.71	0.89	0.89	0.95	0.91	--

Si se comparan los resultados por método, los mejores resultados se encuentran en el anillo 5 cuando se utilizó la mejor IMF (Media_ME=0.92). Además, en todos los casos de comparación controles vs pacientes, el valor de AUC obtenido analizando únicamente el anillo 5 del campo visual supera los valores obtenidos con otros métodos.

7.4.2 Latencias interoculares.

La **Tabla 18** muestra los resultados obtenidos en el análisis de latencias del grupo de sujetos de control. Se puede comprobar que todos los valores de L_{INTER} son muy cercanos a cero, siendo los valores de $IMFM_{LAT}$ en el anillo 5 los más cercanos, aunque no se llegaron a encontrar diferencias significativas entre los valores de los distintos grupos. El método que maximiza el número de sectores analizables es el Estándar (90.38%), realizando el análisis en el campo visual completo.

Tabla 18 Valores medios de latencia interocular de los sujetos de control. SA: Sectores Analizables. CV_{INTER} : Coeficiente de variabilidad intersujeto. CV_{INTRA} : coeficiente de variabilidad intrasujeto.

		L_{INTER} [ms]	NAS%	CV_{INTER}	CV_{INTRA}
CVC	Estándar	-0.52	90.38	4.66	50.64
	$IMFM_{LAT}$	-0.42	89.24	2.29	42.67
A5	Estándar	0.29	85.98	3.05	40.54
	$IMFM_{LAT}$	0.24	85.23	1.9	35.74

Si se realiza el estudio de variabilidad, el método $IMFM_{LAT}$ A5 presenta los menores valores de variabilidad intersujeto ($CV_{INTER}=1.9$). Debido a que este valor es único, no se puede realizar el estudio estadístico. Para el coeficiente de variabilidad intrasujeto, se obtuvieron valores

significativamente más pequeños en el caso de uso del método IMFM_{LAT} en el anillo 5 ($\text{CV}_{\text{INTRA}}=35.74$).

Se ha realizado un estudio de latencias interoculares en los sesenta sectores del campo visual, para analizar hasta qué punto afecta a este cálculo los **diferentes caminos de propagación** que recorren los impulsos eléctricos desde la retina hasta el córtex visual en sujetos de control. Se comprueba en la **Figura 41** que los mayores valores de latencia interocular aparecen en la **periferia del campo visual** y los valores se acercan a cero según se reduce la distancia al centro. En la parte izquierda del campo visual (color azul), los potenciales evocados provenientes del ojo derecho llegan con un retraso de unos 4 ms respecto a los del ojo izquierdo, produciéndose el efecto contrario en el campo visual izquierdo (color rojo). No hay diferencias significativas entre los resultados obtenidos por los dos métodos.

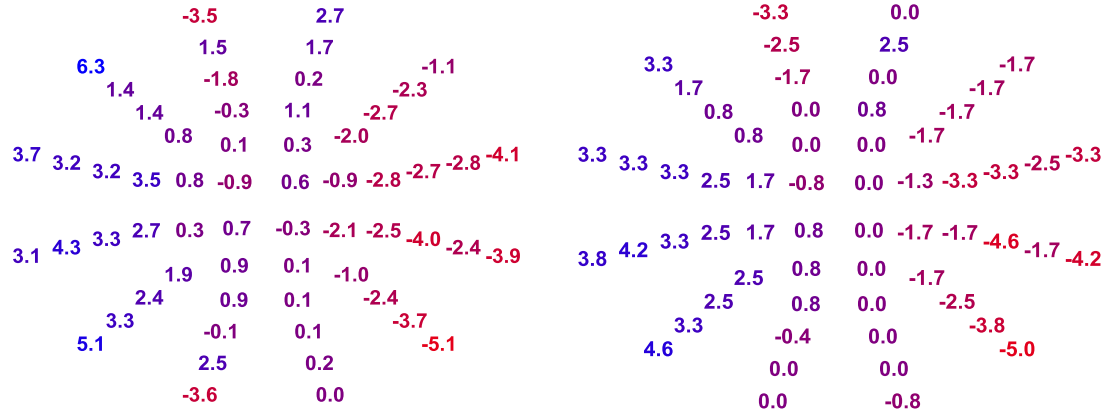


Figura 41 Valor medio de latencias interoculares para el caso de medida estándar (izquierda) y medida con método IMFM (derecha).

7.5 Discusión del capítulo

En este capítulo se ha procedido al procesamiento de los registros de PEVmf **obteniendo las IMFs** que conforman la señal mediante el método de EMD. Tal como se indica en el apartado

7.1.1 de este capítulo, se pueden utilizar dos criterios para seleccionar las IMFs de interés: filtrado en el dominio de la frecuencia o selección de la mejor IMF. En pruebas preliminares realizadas se han obtenido mejores resultados con el segundo método, utilizando como criterio de selección de la mejor IMF el valor de PaP. Con las señales así procesadas, se ha obtenido el **valor diagnóstico** (AUC) entre pacientes y el grupo de control (campo visual completo, anillo 5) analizando **la intensidad o amplitud** de los registros PEVmf entre pacientes y el grupo de control (campo visual completo, anillo 5) y se ha propuesto un nuevo método de **medida de la latencia intraocular**.

La amplitud

Una vez obtenidas las funciones de Modo Intrínseco del mejor canal de cada sector (registro con mayor SNR), se procede a seleccionar la mejor IMF, utilizando como criterio el valor PaP. Cabe preguntarse el porqué de esta mezcla de criterios a la hora de medir la intensidad de la respuesta. En pruebas preliminares se comprobó que si se aplicaba el método EMD al registro completo, cualquier pico (máximo o mínimo) de relevancia fuera de la ventana de señal influía en las IMFs obtenidas y enmascaraba las componentes presentes en la ventana de señal. Por ello se decidió aplicar únicamente el método EMD a la ventana de señal, perdiéndose la ventana de ruido y por ende, la posibilidad de calcular el valor de SNR. Se ha comprobado que en los sujetos de control en la mayoría de los casos la mejor IMF es la IMF1, centrada en 4.70 Hz, y que según se disminuye en frecuencia, se reduce el porcentaje de veces que la IMF ha sido elegida como mejor.

Los resultados de la **Tabla 16** (valores de PaP según el método estándar y el método MBIMF) están en consonancia con resultados presentados por otros autores. Por ejemplo, (A. I. Klistorner, Arvind, Nguyen, Garrick, Paine, Graham, O'Day, et al., 2009) demostraron que los ojos no-NO de pacientes con NO unilateral fueron significativamente más bajos tanto en

pacientes CIS como EM comparados con el grupo de control. Los resultados presentados en esta tesis también han comprobado esta tendencia ($\text{PaP}_{\text{CONTROL}}=0.59\pm0.13 \mu\text{V}$, $\text{PaP}_{\text{CIS-no-NO}}=0.38\pm0.15 \mu\text{V}$ y $\text{PaP}_{\text{EM-no-NO}}=0.33\pm0.16 \mu\text{V}$). **En esta tesis no se han encontrado diferencias significativas entre los valores de los ojos afectados por NO (EM-NO y CIS-NO) con el grupo EM-no-NO.** Esto es debido a que los pacientes de EM estaban en una fase avanzada de la enfermedad, por lo que muchos de los ojos no-NO realmente están subclínicamente afectados traduciéndose en un deterioro de la transmisión de la señal.

Los valores más bajos de amplitud PaP fueron encontrados en los pacientes CIS-NO (0.27 ± 0.14) μV en vez de en los pacientes EM-NO como se podría esperar. Los pacientes CIS-NO han sufrido un ataque reciente de NO, por lo que las fibras del nervio óptico están en proceso de remielinización y por ello las amplitudes están muy afectadas. **Se ha encontrado diferencias significativas entre los CIS-NO (recientemente afectados) y los ojos CIS-no-NO (sin afección).** Además, se ha propuesto un análisis por anillos, pues en trabajos anteriores se demostró que el anillo 5 presentaba mejores valores de discriminación que los resultados del campo visual completo ([De Santiago et al., 2016](#)). En este capítulo, combinando el uso de IMFs y el uso de sectores del anillo 5 se ha mejorado significativamente los resultados anteriores.

En la tabla **Tabla 17** se muestran los valores de AUC obtenidos. Se comprueba que la utilización de la **IMF máxima mejora** la capacidad de discriminación ($\text{AUC}_{\text{CVC_ORIGINAL}}=0.84$ y $\text{AUC}_{\text{CVC_MBIMF}}=0.86$). Estos valores de AUC se ven mejorados **si se utilizan los valores obtenidos en el anillo 5** ($\text{AUC}_{\text{A5_ORIGINAL}}=0.89$ y $\text{AUC}_{\text{A5_MBIMF}}=0.92$).

El único trabajo anterior que incluye curvas ROC a partir de valores de amplitud es el de ([Grover et al., 2008](#); [Laron, Cheng, Zhang, Schiffman, et al., 2009](#)), basado en el análisis de SNR. Obtuvieron valores de AUC al comparar pacientes de EM-NO con controles comprendidos entre

0.86 y 0.91, por debajo de los valores presentados en este capítulo: $AUC_{IMF_A5}=0.97$. Su método estaba basado en la agrupación manual de sectores, mientras el método aquí presentado es completamente automático. Esta diferencia puede ser la causa de una mejora en los valores de AUC, pues hace el método más robusto y disminuye el tiempo de proceso

Los grupos más interesantes de análisis son los **grupos CIS y RIS**, pues son los que se encuentran en fases previas a la EM y son aquellos en los que es más importante el diagnóstico precoz. En este caso, se han obtenido valores de AUC más altos cuando se utilizó la mejor IMF del anillo 5 CIS-NO ($AUC_{IMF_A5}=0.98$) y CIS-no-NO ($AUC_{IMF_A5}=0.94$). Como es lógico, los ojos con NO obtuvieron mayor valor de AUC. En el caso de los pacientes RIS, el valor de AUC no es demasiado alto ($AUC_{IMF_A5}=0.71$), por lo que se considera que el valor de PaP no se ve lo suficientemente afectado en esa fase temprana de la enfermedad como para obtener valores discriminantes.

En resumen, se puede decir que las diferencias en amplitud se ven magnificadas cuando se utilizan IMFs para comparar los grupos en riesgo de EM, especialmente si el estudio se realiza en el anillo 5, atisbando su potencial como predictor de la progresión a MS.

Latencias interoculares

El segundo objetivo de este capítulo era mejorar la medida de latencia intraocular utilizando **determinada IMF** de la descomposición de la señal, en vez de la señal original. Las pruebas se han realizado sobre señales de sujetos sanos, pues está aceptado que un método correcto debe obtener resultados lo más cercanos a cero y con la menor variabilidad posible. Obviamente esto no se podría probar en pacientes, pues en su caso se necesitaría una prueba externa para determinar cuál de los métodos mide mejor. El nuevo método que se ha propuesto ($IMFM_{LAT}$) **obtuvo valores más cercanos a cero**, aunque no se encontraron diferencias significativas en la medida al compararse con el método estándar.

El método IMFM_{LAT} sí obtuvo valores significativamente menores de variabilidad en la medida.

Un valor menor de variabilidad intrasujeto significa que la medida de latencia es menor entre los sectores del campo visual de un mismo ojo, pues aunque hay cierta variabilidad entre los valores de latencia según su posición en el campo visual (**Figura 41**), estas diferencias se consideran que influyen mínimamente en el valor del CV. Valores menores del coeficiente de variabilidad intersujeto permiten mejorar la capacidad del método a la hora de comparar entre distintas bases de datos de pacientes ([Miguel-Jiménez, Blanco Velasco, Boquete Vazquez, Rodriguez Ascariz, & De la Villa Polo, 2008](#)).

La media de sectores analizables en el cálculo de latencias para el método IMFM_{LAT} es de 51.4 (85%) y para el método estándar de 54.2 (90%). **Esto se debe que al utilizar distinta IMF para realizar el cálculo, puede haber inversión de polaridad.** El rechazo de sectores en un análisis requiere un equilibrio entre pérdida de datos por una lado y mejora de calidad en los datos restante por otro lado. En este caso específico, una diferencia entre métodos de 3 sectores sobre 60 no parece relevante.

Por último, se ha hecho un estudio de la latencia interocular en los sesenta sectores del campo visual, para estudiar hasta qué punto afecta a este cálculo los diferentes caminos de propagación que recorren los impulsos eléctricos desde la retina hasta el córtex visual en sujetos de control. **Estas diferencias eran de aproximadamente 4 milisegundos, obteniéndose la misma distribución espacial de valores para ambos métodos.** Este hecho ya se ha estudiado en trabajos anteriores ([D. Hood, Zhang, et al., 2004](#)), reflejando una pequeña diferencia en el tiempo que tardan la señal en llegar a la zona V1 (córtex visual) desde la parte nasal en comparación a la parte temporal de la retina. El recorrido de los potenciales de acción de las células ganglionares en la parte temporal de la retina hasta llegar al disco óptico es mayor que el recorrido de los potenciales de acción de los puntos retinianos correspondientes en la parte

contraria. Esta diferencia en recorrido se ve magnificada en la periferia del campo visual tal y como se refleja en la **Figura 41**. Cualesquiera que sean las fuentes de estas diferencias, son tan pequeñas que no afectan a la utilidad de las comparaciones interoculares, teniendo en cuenta que al realizar el promedio del ojo completo, los efectos de parte derecha e izquierda se cancelan.

7.6 Conclusiones del capítulo

En este capítulo se ha utilizado el método de descomposición empírica en modos en la fase de procesamiento de registros de PEVmf, en sustitución del método habitual de implementación de un **filtro paso banda** mediante la transformada rápida de Fourier. Una vez realizada la descomposición de las señales en sus funciones de modo implícito, se ha ideado un método para seleccionar la mejor IMF según el criterio de máxima amplitud PaP. Este método se ha aplicado en la evaluación de la capacidad diagnóstica de los registros de PEVmf a través de su amplitud y a la implementación de un nuevo método de medida de latencias interoculares.

Las principales aportaciones del capítulo son:

- Se ha aplicado por primera vez la descomposición EMD en el procesado de los registros de PEVmf. Se ha comprobado que analizando la mejor IMF, y en especial en el anillo 5 del campo visual, se obtiene la máxima capacidad de diagnóstico entre señales de sujetos de control y pacientes.
- Se ha desarrollado un nuevo método de medida de latencias interoculares, basado en la utilización de la máxima IMF, el cual reduce la variabilidad de la medida en relación al método estándar.

CAPÍTULO 8

CONCLUSIONS/CONCLUSIONES Y

TRABAJO FUTURO

8 CONCLUSIONS/CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS

8.1 Conclusions

The main goal of this thesis was to investigate new signal processing methods applied to increase the diagnostic capacity of the assessment of the visual pathway. This thesis has been focused on MS- risk patients. The main findings included in this thesis are presented.

new mfVEP amplitudes analysis method based on SNR

A **new mfVEP amplitudes analysis** method based on SNR values from different rings of the visual field has been proposed. SNR amplitude signals taken from clinically definite MS patients and from patients at risk of developing MS. SNR values decrease, especially in rings 3 and 5 of the visual field, as risk of developing MS increases, making use **potentially valuable in identifying MS progression**.

The diagnostic potential of solely comparing mfVEPs' SNR values between MS-risk subjects (index of discrimination) has been analyzed. **The ring at 9.8°– 15° eccentricity are more sensitive** when measuring **early diffuse visual field defects**.

Detecting abnormal PEVmf amplitudes and relationship with disability

A method of determining if mfVEP amplitude values are normal or abnormal has been proposed. If the false positive rate is considered as a quality criterion, the best **results in control subjects were obtained in rings 3 and 5** and were better than those obtained by analyzing the full eye using the standard method. **A significant relationship between mfVEP normal/abnormal amplitude eye and EDSS in clinically definite MS has been found**. When compared with the

cluster-based method, the best results for this new method were obtained in ring 5. No correlation was found between EDSS and mfVEP amplitudes in CIS patients.

New intersession latency computing method

An alternative technique for measuring mfVEP intersession (test-retest) latency differences named “Selfcorr” has been presented. It is considered that minimum test–retest latency variation is a good indicator of **mfVEP reproducibility**. With the control subjects, upon which the signal-recording sessions were carried out 24 h apart, the **Selfcorr method obtained latency variations that were closer to 0** (ideal result) than those obtained with the standard method, thereby improving the precision of the measurements. **This allows practitioners to detect slight changes in inter-test values more reliably**, as variability is lower in the Selfcorr method than in the standard method, thus improving the accuracy of the latency measurements. The main advantage of the Selfcorr method are:

- This method compares signals taken from the same subject, meaning that the probability of the inversion of polarity is minimal.
- The algorithm to select the channels with highest SNR contributes to this improvement.

New amplitude analysis method based on IMFs

A new amplitude analysis system based on amplitude P2T values computed from IMFs signals was developed and tested. The best signal was selected from the SNR best channel and maximum peak to peak IMF. The results showed that P2T (original and best IMF) values were significantly associated with the risk of developing MS.

Differences in intensity were magnified (higher values of the discrimination index) for CIS and MS patients were obtained using **IMF peak to peak values from ring 5**, making this analysis potentially **useful for predicting MS progression**. In the case of the RIS cohort, the index of

discrimination was not high, implying that peak to peak may not be sufficient to discriminate RIS.

New interocular latency computing method based on IMFs

The mfVEP interocular latency computing has been improved by using a method based on IMFs. It has been tested with mfVEP recordings from control subjects. The interocular latency mean value **were closer to 0 ms (ideal case) with the new method**, however no significant differences were found. The variability was reduced in IMF ring 5 (significant differences were found in the intra- and intersubject variability between the IMF and the standard intraocular latency analysis). Low intersubject variability would simplify the detection of small changes and be especially relevant when comparing subjects at MS risk with visual pathways affected at different stages. Due to the better results achieved with this new methods (amplitude and latency) the **follow-up studies in definitive EM** patients could be performed with less variability. This allow to practitioners to study if the treatment is being successful or the degree of recovery after an optic neuritis attack.

8.2 Conclusiones

A continuación se describen las principales aportaciones de esta tesis.

Nuevo método de análisis de amplitudes

Se ha propuesto un nuevo método de análisis de amplitudes basado en el cálculo de valores de SNR basado en el análisis del campo visual por anillos. El valor de SNR decrece (especialmente en los anillos 3 y 5 del campo visual) según aumenta el riesgo de desarrollar EM, convirtiéndose en un marcador potencial de progresión de EM. Al calcular los valores de índice de discriminación entre controles y las bases de datos de pacientes, los mejores resultados se han encontrado con este nuevo método en el anillo 5 del campo visual.

Clasificación de ojos según su amplitud y relación con escala EDSS

Se ha propuesto un nuevo método de clasificación de ojos en amplitudes normales/anormales basado en la selección de un umbral normativo, con el que se obtuvieron menores valores de falsos positivos. **Se ha demostrado que existe una correlación significativa entre la amplitud PEVmf y la escala EDSS en sujetos con EM definitiva**. Cuando se compararon los resultados del método típico y el método por anillos, la correlación más significativa se obtuvo para el anillo 5

Método de medida de latencias Selfcorr

Se ha presentado **un nuevo método para la medida de la progresión de latencias de señales PEVmf entre diferentes sesiones de prueba (denominado Selfcorr)**. Esta nueva técnica obtiene menor variabilidad entre test y retest que el método típico. Las causas de la mejora son:

- Está basado en realizar la correlación entre señales provenientes del mismo paciente, por lo que no se ve afectado por la variabilidad intersujeto y
- El algoritmo de selección de canales selecciona los canales con mayor SNR media.

Este nuevo método es aplicable tanto en la práctica clínica como en proyectos de investigación para detectar ligeras variaciones de latencia con mejor precisión.

Procesado de PEVmf mediante EMD

Se ha demostrado que el procesamiento de los registros de PEVmf mediante la descomposición empírica en modos, **permite mejorar los resultados en el diagnóstico** entre diferentes grupos de pacientes cuantificando la intensidad de las señales mediante un novedoso método basado en la selección de la mejor función intrínseca. Además, se han comparado las amplitudes calculadas en el campo visual completo y en el anillo 5. La mejor señal se eligió del mejor canal SNR (máxima amplitud y menor ruido) y después la de mejor PaP (mayor amplitud), es decir, se

selecciona la mejor opción de entre las mejores opciones. **Los mejores resultados se han obtenido seleccionando la IMF con mayor amplitud en el anillo cinco del campo visual. Se mejoró la medida de latencia intraocular utilizando determinadas IMFs de la descomposición de la señal**, en vez de la señal original. Las pruebas se han realizado sobre señales de sujetos sanos, pues está aceptado que un método correcto debe obtener resultados lo más cercanos a cero y con la menor variabilidad posible. El nuevo método propuesto obtuvo valores más cercanos a cero, aunque no se encontraron diferencias significativas en la medida al compararse con el método estándar y presentó valores significativamente menores de variabilidad.

8.3 Trabajos futuros

Con el trabajo realizado, se reafirma la hipótesis de que el análisis de los registros de PEVmf es una herramienta complementaria para el diagnóstico precoz de esclerosis múltiple y/o para el seguimiento de pacientes con diagnóstico definitivo. Sin embargo, se considera interesante continuar investigando en nuevos métodos de captura y procesamiento de los registros de PEVmf.

Ampliación de la base de datos

Las limitaciones encontradas en este estudio están relacionadas principalmente con la **base de datos utilizada**, por lo que debería plantearse en un futuro aumentar el número de sujetos participantes intentado en lo posible que provengan de diferentes tipos de centros, eliminando el posible sesgo creado al utilizar pacientes provenientes de un único centro. El estudio se completaría si cada paciente estuviese bajo **seguimiento continuo**, que permitiese disponer de resultados de varias pruebas PEVmf a lo largo del tiempo. La comparación de las pruebas PEVmf

con otras pruebas diagnósticas (resonancia magnética, tomografía de coherencia óptica, campimetría visual) permitirá realizar un estudio integral de las afecciones de la vía visual.

Nuevos métodos de generación del estímulo visual

Distintos trabajos han investigado sobre cuál es la estimulación visual óptima para cada tipo de neuropatía (Herbik et al., 2013; Sriram et al., 2012). Las más utilizadas son configuración patrón-patrón inverso y patrón-on-off. Recientemente ha surgido un paradigma de estimulación llamado “Estado-Estacionario” (Abdullah, Vaegan, Boon, & Maddess, 2012; Horn et al., 2015). Se basa en que cada cambio on-off se repite varias veces en un intervalo con una frecuencia constante. Esto permite que el análisis de los resultados se realice en el dominio de la frecuencia, obteniéndose registros con una mejor relación señal-ruido y sesiones más cortas.

Nuevos métodos de procesamiento de señales:

- **Utilización de parámetros para caracterizar la señal basados en la irregularidad que estas presenta**, como entropía (Shannon, aproximada, muestral, ...), transferencia de entropía (cuantificación de la información transferida de una variable a otra), información mutua (equivalente no lineal de la correlación cruzada, mide la información común entre dos señales) (Melia et al., 2015), exponentes máximos de Lyapunov (indicador de señales caóticas), complejidad de Lempel-Ziv (cuantifica la complejidad de una señal; en EEG se relaciona con el número de componentes de frecuencia de la señal) y Lempel-Ziv multiestado (se considera la amplitud de la señal), exponente de Hurst (correlación existente entre diferentes puntos de una serie temporal), etc. Estos parámetros se pueden utilizar para seleccionar los mejores canales en vez de la relación señal a ruido, o para identificar la presencia de potenciales evocados frente al ruido (Z. Liang et al., 2015). En muchos casos el estudio se puede hacer en el dominio del tiempo

y de la frecuencia (spectral entropy), apoyándose en la descomposición wavelet (Wang, Miao, & Xie, 2011). Previsiblemente estas técnicas obtengan buenos resultados tanto en el filtrado de las señales como en la obtención de sus características.

- El siguiente paso respecto **EMD es aplicar la transformada de Hilbert a cada IMF** para obtener una representación energía-tiempo-frecuencia (Mandic, Rehman, Wu, & Huang, 2013). Además, **deberán aplicarse las variantes que han surgido de EMD** (descomposición empírica en modos por conjuntos, descomposición empírica en modos por conjuntos complementarios, multivariate EMD, etc.).

Registro del estímulo en otras bandas de frecuencia

El análisis de la **respuesta en la banda gamma** tiene un amplio rango de aplicación, desde el control de interfaces cerebro-computadora, detección de lesiones en la vía visual o estudio de pacientes con epilepsia y esquizofrenia. Según nuestro conocimiento, nunca se ha realizado un análisis de las respuestas en la banda gamma de las señales de PEVmf. En consecuencia, se considera apropiado abrir esta nueva línea de investigación y evaluar sus posibilidades para el diagnóstico precoz de EM (Chaibi, Sakka, Lajnef, Samet, & Kachouri, 2013; Ying, Zhou, Lin, & Gao, 2015). Se estudiarán en primer lugar diferentes métodos para extraer la respuesta en la banda gamma (filtros clásicos, wavelet packet, EMD,...) y posteriormente se caracterizará la intensidad de la respuesta con parámetros de densidad espectral de potencia, entropía, análisis de complejidad, etc.

Clasificación automática de registros en PEVmf

La clasificación automática de registros sería de gran ayuda en la práctica clínica, pues permitiría: a) Marcar automáticamente los registros con ruido o que presenten artefactos y b)

Marcar automáticamente los registros con características sospechosas de haber sido provocadas por EM. Por ello sería interesante investigar el comportamiento de determinados sistemas de clasificación automática, aparte de los tradicionales (redes neuronales de base radial, máquinas de vector soporte, lógica difusa, etc.)

- **Redes neuronales modulares**, organizadas como una Mezcla de Expertos: cada red se especializa en una función más otra red que actúa como supervisora/agregadora ([Abbasi, Shiri, & Ghatee, 2016](#)). En una primera versión una red puede ser experta en el análisis de los parámetros de amplitud y otra de los parámetros de latencia. Se ensayarán diversas formas de entrenamiento: directo, iterative reweighted least squares, Adaboost, etc., y diferentes configuraciones (redes multicapa, de base radial, máquinas de vectores soporte).
- Clasificadores neuronales **con arquitectura no estándar**, como Redes Neuronales Convolutivas (se restringen las conexiones entre neuronas de diferentes capas, han demostrado una opción interesante para clasificación de señales EEG ([Manor & Geva, 2015](#)) y redes sin restricciones de conexión entre neuronas: Generalized MultiLayer Perceptron.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- Abbasi, E., Shiri, M. E., & Ghatte, M. (2016). Root-quartic mixture of experts for complex classification problems. *Expert Systems with Applications*, 53, 192–203. <http://doi.org/10.1016/j.eswa.2016.01.040>
- Abdullah, S. N., Vaegan, Boon, M. Y., & Maddess, T. (2012). Contrast-response functions of the multifocal steady-state VEP (MSV). *Clinical Neurophysiology*, 123(9), 1865–1871. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.02.067>
- Alshowaeir, D., Yannikas, C., Garrick, R., Van Der Walt, A., Graham, S. L., Fraser, C., & Klistorner, A. (2015). Multifocal VEP assessment of optic neuritis evolution. *Clinical Neurophysiology*, 126(8), 1617–1623. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.11.010>
- Armstrong, R. A. (2013). Statistical guidelines for the analysis of data obtained from one or both eyes. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 33(1), 7–14. <http://doi.org/10.1111/opo.12009>
- Arrambide, G., Espejo, C., Eixarch, H., Villar, L. M., Alvarez-Cermeño, J. C., Picón, C., ... Tintore, M. (2016). Neurofilament light chain level is a weak risk factor for the development of MS. *Neurology*, 87(11), 1076–1084. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003085>
- Arvind, H., Klistorner, A., Graham, S., Grigg, J., Goldberg, I., Klistorner, A., & Billson, F. A. (2007). Dichoptic Stimulation Improves Detection of Glaucoma with Multifocal Visual Evoked Potentials. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(10), 4590. <http://doi.org/10.1167/iovs.07-0318>
- Bach, M. (2006). Latency of the mfVEP to diagnose glaucoma? *British Journal of Ophthalmology*, 90(9), 1076–1077. <http://doi.org/10.1136/bjo.2006.097626>
- Bagheri, A., Persano Adorno, D., Rizzo, P., Barraco, R., & Bellomonte, L. (2014). Empirical mode decomposition and neural network for the classification of electroretinographic data. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 52(7), 619–628. <http://doi.org/10.1007/s11517-014-1164-8>
- Bamber, D. (1975). The area above the ordinal dominance graph and the area below the receiver operating characteristic graph. *Journal of Mathematical Psychology*, 12(4), 387–415. [http://doi.org/10.1016/0022-2496\(75\)90001-2](http://doi.org/10.1016/0022-2496(75)90001-2)
- Baseler, H. A., Sutter, E. E., Klein, S. A. A., & Carney, T. (1994). The topography of visual evoked response properties across the visual field. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 90(1), 65–81. [http://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)90114-7](http://doi.org/10.1016/0013-4694(94)90114-7)
- Bengtsson, M., Andréasson, S., & Andersson, G. (2005). Multifocal visual evoked potentials—a method study of responses from small sectors of the visual field. *Clinical Neurophysiology*, 116(8), 1975–1983. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.04.009>
- Bioestelles. (2013). Anatomía y fisiología del Sistema nervioso. Retrieved September 21, 2016, from <http://es.slideshare.net/Bioestelles/tema-10-nervioso>
- Blanco, R., Perez-Rico, C., Puertas-Munoz, I., Ayuso-Peralta, L., Boquete, L., & Arevalo-Serrano,

- J. (2014). Functional assessment of the visual pathway with multifocal visual evoked potentials, and their relationship with disability in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(2), 183–191. <http://doi.org/10.1177/1352458513493683>
- Branch, I., Sciences, P., Island, W., Spring, S., Surface, N., Division, C., ... Liu, H. H. (1998). The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 454(1971), 903–995. <http://doi.org/10.1098/rspa.1998.0193>
- Burrus C. S., Gopinath, R. A., & Guo, H. (1997). *Introduction to Wavelets and Wavelet Transforms: A Primer*.
- Cadavid, D., Levin, N., Costello, F., Rahilly, A., & Klistorner, A. I. (2013). Technical Feasibility of Implementing Multifocal VEP for Multicenter Clinical Trials. *Neurology*, 80 (Meetin(IN4-1.004), 281.
- Carnero Contentti, E. (2015). Síndrome radiológico aislado: ¿esclerosis múltiple preclínica o asintomática? *Neurología Argentina*, 7(2), 105–111. <http://doi.org/10.1016/j.neuarg.2014.10.002>
- Castillo, M. O. Del, de Santiago, L., Fernández, A., Blanco, R., Rodríguez-Ascariz, J. M., Barea, R., ... Boquete, L. (2015). A new method for quantifying mfVEP signal intensity in multiple sclerosis. *Biomedical Signal Processing and Control*, 22, 119–125. <http://doi.org/10.1016/j.bspc.2015.06.015>
- Chaibi, S., Sakka, Z., Lajnef, T., Samet, M., & Kachouri, A. (2013). Automated detection and classification of high frequency oscillations (HFOs) in human intracerebral EEG. *Biomedical Signal Processing and Control*, 8(6), 927–934. <http://doi.org/10.1016/j.bspc.2013.08.009>
- Chen, C. S., Hood, D. C., Zhang, X., Karam, E. Z., Liebmann, J. M., Ritch, R., ... Greenstein, V. C. (2003). Repeat reliability of the multifocal visual evoked potential in normal and glaucomatous eyes. *Journal of Glaucoma*, 12(5), 399–408.
- Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet*, 372(9648), 1502–17. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)
- De Santiago, L., Ortiz del Castillo, M., Blanco, R., Barea, R., Rodríguez-Ascariz, J. M., Miguel-Jiménez, J. M., ... Boquete, L. (2016). A signal-to-noise-ratio-based analysis of multifocal visual-evoked potentials in multiple sclerosis risk assessment. *Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1574–1580. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.09.129>
- del Castillo, M. O., De-Santiago, L., Boquete, L., & Blanco, R. (2015). Multi-stage ANC filter applied to mfVEP recordings. In *53rd Symposium of International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), 23–27 June 2015, Ljubljana, Slovenia* (Vol. 130, p. 11–58:32). Springer Berlin Heidelberg. <http://doi.org/10.1007/s10633-015-9500-3>
- del Castillo, M. O., De-Santiago, L., Fernández, A. J., & Boquete, L. (2015). Filtro de atenuación optimizada para la mejora de calidad en registros. In Sáez G. G., E. J. G. Aguilera, M. E. H. Pérez, & P. S. González (Eds.), *Libro de actas del XXXIII congreso anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*. (pp. 163–166).

- del Castillo, M. O., De-Santiago, L., Fernández, A. J., Luque, J. R. G., Morla, E. M. S., & Boquete, L. (2014). Filtering mfVEP signals using wiener filter. In M. Graña, C. Toro, R. J. Howlett, & L. C. Jain (Eds.), *Innovation in medicine and healthcare 2014* (pp. 321–329).
- De-Santiago, L., Klistorner, A. I., Ortiz del Castillo, M., Fernández, A., Rodríguez-Ascariz, J. M., Barea, R., ... Rodríguez Ascariz, J. M. (2015). Software for analysing multifocal visual evoked potential signal latency progression. *Computers in Biology and Medicine*, 59, 134–141. <http://doi.org/10.1016/j.combiomed.2015.02.004>
- Fan, Q., Teo, Y.-Y., & Saw, S.-M. (2011). Application of Advanced Statistics in Ophthalmology. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(9), 6059. <http://doi.org/10.1167/iov.10-7108>
- Fernández, A., de Santiago, L., Blanco, R., Pérez-Rico, C., Rodríguez-Ascariz, J. M., Barea, R., ... Boquete, L. (2015). Filtering multifocal VEP signals using Prony's method. *Computers in Biology and Medicine*, 56, 13–19. <http://doi.org/10.1016/j.combiomed.2014.10.023>
- Ferrús, A., Amador-Arjona, A., Barco, Á., Obradors, C., Arqué, G., Morgado Berna, I., ... Gallego, X. (2007). *Viaje al universo neuronal*. (F. E. para la C. y la T. FECYT, Ed.).
- Filippi, M., & Rocca, M. A. (2005). MRI evidence for multiple sclerosis as a diffuse disease of the central nervous system. *Journal of Neurology*, 252(S5), v16–v24. <http://doi.org/10.1007/s00415-005-5004-5>
- Fisniku, L. K., Brex, P. A., Altmann, D. R., Miszkiel, K. A., Benton, C. E., Lanyon, R., ... Miller, D. H. (2008). Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*, 131(3), 808–817. <http://doi.org/10.1093/brain/awm329>
- Foley, H. J., & Matlin, M. W. (n.d.). Sensation & Perception: The visual System. Retrieved August 30, 2016, from <https://www.skidmore.edu/~hfoley/Perc3.htm>
- Fortune, B., Demirel, S., & Bui, B. V. (2009). Multifocal visual evoked potential responses to pattern-reversal, pattern-onset, pattern-offset, and sparse pulse stimuli. *Visual Neuroscience*, 26(2), 227–235. <http://doi.org/10.1017/S0952523808080954>
- Fortune, B., Demirel, S., Zhang, X., Hood, D. C., & Johnson, C. a. (2006). Repeatability of Normal Multifocal VEP: Implications for Detecting Progression. *Journal of Glaucoma*, 15(2), 131–141. <http://doi.org/10.1097/00061198-200604000-00010>
- Fortune, B., & Hood, D. (2003). Conventional pattern-reversal VEPs are not equivalent to summed multifocal VEPs. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 44(3), 1364–75.
- Fortune, B., Zhang, X., Hood, D. C., Demirel, S., & Johnson, C. a. (2004). Normative ranges and specificity of the multifocal VEP. *Documenta Ophthalmologica*, 109(1), 87–100. <http://doi.org/10.1007/s10633-004-3300-5>
- Fraser, C., Klistorner, A. I., Graham, S. L., Garrick, R., Billson, F. A., & Grigg, J. R. (2006). Multifocal Visual Evoked Potential Latency Analysis. *Arch Neurol*, 63(June), 847–850.
- Graham, S. L., & Klistorner, A. I. (2010). The Multifocal Pattern. *Glaucoma TODAY*, October, 38–41.

- Grippo, T. M., Ezon, I., Kanadani, F. N., Wangsupadilok, B., Tello, C., Liebmann, J. M., ... Hood, D. (2009). The Effects of Optic Disc Drusen on the Latency of the Pattern-Reversal Checkerboard and Multifocal Visual Evoked Potentials. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 50(9), 2–7. <http://doi.org/10.1167/iov.08-2887>
- Grippo, T. M., Hood, D. C., Kanadani, F. N., Ezon, I., Greenstein, V. C., Liebmann, J. M., & Ritch, R. (2006). A Comparison between Multifocal and Conventional VEP Latency Changes Secondary to Glaucomatous Damage. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47(12), 5331. <http://doi.org/10.1167/iov.06-0527>
- Grover, L. K., Hood, D., Ghadiali, Q., Grippo, T. M., Wenick, A. S., Greenstein, V. C., ... Odel, J. G. (2008). A comparison of multifocal and conventional visual evoked potential techniques in patients with optic neuritis/multiple sclerosis. *Documenta Ophthalmologica*, 117(2), 121–8. <http://doi.org/10.1007/s10633-007-9112-7>
- Gutiérrez-Díaz, E., Pérez-Rico, C., de Atauri, M. J., Mencía-Gutiérrez, E., & Blanco, R. (2012). Evaluation of the visual function in obstructive sleep apnea syndrome patients and normal-tension glaucoma by means of the multifocal visual evoked potentials. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 250(11), 1681–8. <http://doi.org/10.1007/s00417-012-1982-z>
- Halliday, A. ., McDonald, W. I., & Mushin, J. (1972). Delayed Visual Evoked Response in Optic Neuritis. *The Lancet*, 299(7758), 982–985. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(72\)91155-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(72)91155-5)
- Halliday, A. ., McDonald, W. I., & Mushin, J. (1973). Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *British Medical Journal*, 4(5893), 661–664.
- Hauser, S. L., Chan, J. R., & Oksenberg, J. R. (2013). Multiple sclerosis: Prospects and promise. *Annals of Neurology*, 74(3), 317–327. <http://doi.org/10.1002/ana.24009>
- Hauser, S. L., & Oksenberg, J. R. (2006). The Neurobiology of Multiple Sclerosis: Genes, Inflammation, and Neurodegeneration. *Neuron*, 52(1), 61–76. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.011>
- Herbik, a, Hölzl, G. C., Reupsch, J., & Hoffmann, M. B. (2013). Differential effects of optic media opacities on mfERGs and mfVEPs. *Clinical Neurophysiology*, 124(6), 1225–1231. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.11.020>
- Hood, D. (2003). Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research*, 22(2), 201–251. [http://doi.org/10.1016/S1350-9462\(02\)00061-7](http://doi.org/10.1016/S1350-9462(02)00061-7)
- Hood, D. C., Ghadiali, Q., Zhang, J. C., Graham, N. V, Wolfson, S. S., & Zhang, X. (2006). Contrast-response functions for multifocal visual evoked potentials: A test of a model relating V1 activity to multifocal visual evoked potentials activity. *Journal of Vision*, 6(5), 4. <http://doi.org/10.1167/6.5.4>
- Hood, D., Odel, J. G., & Zhang, X. (2000). Tracking the recovery of local optic nerve function after optic neuritis: A multifocal VEP study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 41(12), 4032–4038.

- Hood, D., Ohri, N., Yang, E. B., Rodarte, C., Zhang, X., Fortune, B., & Johnson, C. a. (2004). Determining abnormal latencies of multifocal visual evoked potentials: a monocular analysis. *Documenta Ophthalmologica*, 109(2), 189–99.
- Hood, D., & Zhang, X. (2000). Multifocal ERG and VEP responses and visual fields: comparing disease-related changes. *Documenta Ophthalmologica*, 100(2–3), 115–137.
- Hood, D., Zhang, X., Greenstein, V. C., Kangovi, S., Odel, J. G., Liebmann, J. M., & Ritch, R. (2000). An interocular comparison of the multifocal VEP: a possible technique for detecting local damage to the optic nerve. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 41(6), 1580–7.
- Hood, D., Zhang, X., Hong, J. E., & Chen, C. S. (2002). Quantifying the benefits of additional channels of multifocal VEP recording. *Documenta Ophthalmologica*, 104(3), 303–320. <http://doi.org/10.1023/A:1015235617673>
- Hood, D., Zhang, X., Rodarte, C., Yang, E. B., Ohri, N., Fortune, B., & Johnson, C. A. (2004). Determining abnormal interocular latencies of multifocal visual evoked potentials. *Documenta Ophthalmologica*, 109(2), 177–87.
- Hood, D., Zhang, X., & Winn, B. J. (2003). Detecting glaucomatous damage with multifocal visual evoked potentials: how can a monocular test work? *Journal of Glaucoma*, 12(1), 3–15.
- Horn, F. K., Selle, F., Hohberger, B., & Kremers, J. (2015). Steady-state multifocal visual evoked potential (ssmfVEP) using dartboard stimulation as a possible tool for objective visual field assessment. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 259–268. <http://doi.org/10.1007/s00417-015-3214-9>
- Horton, J. C., & Hoyt, W. F. (1991). The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 109(6), 816–24. <http://doi.org/10.1001/archophth.1991.01080060080030>
- Huang, N. E., Shen, Z., Long, S. R., Wu, M. C., Shih, H. H., Zheng, Q., ... Liu, H. H. (1998). The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 454(1971), 903–995. <http://doi.org/10.1098/rspa.1998.0193>
- Ishikawa, K., Nagai, T., Yamada, Y., Negi, A., & Nakamura, M. (2011). Optimal conditions for multifocal VEP recording for normal Japanese population established by receiver operating characteristic analysis. *Documenta Ophthalmologica*, 122(1), 29–37. <http://doi.org/10.1007/s10633-010-9252-z>
- James, A. C., Ruseckaite, R., & Maddess, T. (2005). Effect of temporal sparseness and dichoptic presentation on multifocal visual evoked potentials. *Visual Neuroscience*, 22(1), 45–54. <http://doi.org/10.1017/S0952523805221053>
- Jasse, L., Vukusic, S., Durand-Dubief, F., Vartin, C., Piras, C., Bernard, M., ... Tilikete, C. (2013). Persistent visual impairment in multiple sclerosis: prevalence, mechanisms and resulting disability. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(12), 1618–1626. <http://doi.org/10.1177/1352458513479840>
- Jiménez Ramírez, J. F. (2013). Valoración pupilar, via visual, vias aferentes y eferentes. Retrieved September 21, 2016, from <http://iuoclinica1.blogspot.com.es/2013/10/objetivo-8->

valoracion-pupilar-vias.html

- Jinseok Lee, McManus, D. D., Merchant, S., & Chon, K. H. (2012). Automatic Motion and Noise Artifact Detection in Holter ECG Data Using Empirical Mode Decomposition and Statistical Approaches. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 59(6), 1499–1506. <http://doi.org/10.1109/TBME.2011.2175729>
- Kaltwasser, C., Horn, F. K., Kremers, J., Juenemann, A., & Bergua, A. (2011). Objective visual field determination in forensic ophthalmology with an optimized 4-channel multifocal VEP perimetry system: a case report of a patient with retinitis pigmentosa. *Documenta Ophthalmologica*, 123(2), 121–5. <http://doi.org/10.1007/s10633-011-9283-0>
- Klistorner, A., Arvind, H., Nguyen, T., Garrick, R., Paine, M., Graham, S., ... Yiannikas, C. (2008). Axonal loss and myelin in early ON loss in postacute optic neuritis. *Annals of Neurology*, 64(3), 325–331. <http://doi.org/10.1002/ana.21474>
- Klistorner, A. I., Arvind, H., Garrick, R., Graham, S. L., Paine, M., & Yiannikas, C. (2010). Interrelationship of optical coherence tomography and multifocal visual-evoked potentials after optic neuritis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(5), 2770–7. <http://doi.org/10.1167/iovs.09-4577>
- Klistorner, A. I., Arvind, H., Garrick, R., Yiannikas, C., Paine, M., & Graham, S. L. (2010). Remyelination of optic nerve lesions: spatial and temporal factors. *Multiple Sclerosis Journal*, 16(7), 786–795. <http://doi.org/10.1177/1352458510371408>
- Klistorner, A. I., Arvind, H., Nguyen, T., Garrick, R., Paine, M., Graham, S. L., & Yiannikas, C. (2009). Fellow eye changes in optic neuritis correlate with the risk of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 15(8), 928–932. <http://doi.org/10.1177/1352458509105228>
- Klistorner, A. I., Arvind, H., Nguyen, T., Garrick, R., Paine, M., Graham, S. L., ... Yiannikas, C. (2009). Multifocal VEP and OCT in optic neuritis: a topographical study of the structure-function relationship. *Documenta Ophthalmologica*, 118(2), 129–37. <http://doi.org/10.1007/s10633-008-9147-4>
- Klistorner, A. I., Fraser, C., Garrick, R., Graham, S. L., & Arvind, H. (2008). Correlation between full-field and multifocal VEPs in optic neuritis. *Documenta Ophthalmologica*, 116(1), 19–27. <http://doi.org/10.1007/s10633-007-9072-y>
- Klistorner, A. I., Garrick, R., Paine, M., Graham, S. L., Arvind, H., Van Der Walt, A., ... Yiannikas, C. (2012). Relationship between chronic demyelination of the optic nerve and short term axonal loss. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(3), 311–314. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300928>
- Klistorner, A. I., & Graham, S. L. (1999). Multifocal pattern VEP perimetry: Analysis of sectoral waveforms. *Documenta Ophthalmologica*, 98(2), 183–196. <http://doi.org/10.1023/A:1002449304052>
- Klistorner, A. I., & Graham, S. L. (2000). Objective perimetry in glaucoma. *Ophthalmology*, 107, 2283–2299. [http://doi.org/10.1016/S0161-6420\(00\)00367-5](http://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00367-5)
- Klistorner, A. I., & Graham, S. L. (2001). Electroencephalogram-based scaling of multifocal visual evoked potentials: effect on intersubject amplitude variability. *Investigative*

- Ophthalmology & Visual Science*, 42(9), 2145–52.
- Klistorner, A. I., & Graham, S. L. (2005). Effect of eccentricity on pattern-pulse multifocal VEP. *Documenta Ophthalmologica*, 110(2–3), 209–218. <http://doi.org/10.1007/s10633-005-7309-1>
- Klistorner, A. I., Graham, S. L., Fraser, C., Garrick, R., Nguyen, T., Paine, M., ... Billson, F. A. (2007). Electrophysiological Evidence for Heterogeneity of Lesions in Optic Neuritis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(10), 4549. <http://doi.org/10.1167/iovs.07-0381>
- Klistorner, A. I., Graham, S. L., Grigg, J. R., & Billson, F. A. (1998). Multifocal topographic visual evoked potential: improving objective detection of local visual field defects. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 39(6), 937–950.
- Klistorner, A. I., Sriram, P., Vootakuru, N., Wang, C., Barnett, M. H., Garrick, R., ... Yiannikas, C. (2014). Axonal loss of retinal neurons in multiple sclerosis associated with optic radiation lesions. *Neurology*, 82(24), 2165–2172. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000522>
- Lana-Peixoto, M. A. (2012). How much radiologically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis is multiple sclerosis? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 70(1), 2–4. <http://doi.org/10.1590/S0004-282X2012000100002>
- Laron, M., Cheng, H., Zhang, B., & Frishman, L. J. (2009). The effect of eccentricity on the contrast response function of multifocal visual evoked potentials (mfVEPs). *Vision Research*, 49(14), 1711–1716. <http://doi.org/10.1016/j.visres.2009.03.021>
- Laron, M., Cheng, H., Zhang, B., Schiffman, J. S., Tang, R. A., & Frishman, L. J. (2009). Assessing visual pathway function in multiple sclerosis patients with multifocal visual evoked potentials. *Multiple Sclerosis Journal*, 15(12), 1431–41. <http://doi.org/10.1177/1352458509350470>
- Laron, M., Han Cheng, Bin Zhang, Schiffman, J. S., Tang, R. A., & Frishman, L. J. (2010). Comparison of multifocal visual evoked potential, standard automated perimetry and optical coherence tomography in assessing visual pathway in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 16(4), 412–426. <http://doi.org/10.1177/1352458509359782>
- Liang, H., Bressler, S. L., Buffalo, E., Desimone, R., & Fries, P. (2005). Empirical mode decomposition of field potentials from macaque V4 in visual spatial attention. *Biological Cybernetics*, 92, 380–392. <http://doi.org/10.1007/s00422-005-0566-y>
- Liang, Z., Wang, Y., Sun, X., Li, D., Voss, L. J., Sleight, J. W., ... Li, X. (2015). EEG entropy measures in anesthesia. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 9. <http://doi.org/10.3389/fncom.2015.00016>
- Losy, J. (2013). Is MS an inflammatory or primary degenerative disease? *Journal of Neural Transmission*, 120(10), 1459–1462. <http://doi.org/10.1007/s00702-013-1079-9>
- Macfarlane, J. A. (2008). *The Multifocal Visual Evoked Cortical Potential in Visual Field Mapping : A Methodological Study*. University of Glasgow.
- Malmqvist, L., De Santiago, L., Fraser, C., Klistorner, A., & Hamann, S. (2016). Exploring the methods of data analysis in multifocal visual evoked potentials. *Documenta*

- Ophthalmologica*, 133(1), 41–48. <http://doi.org/10.1007/s10633-016-9546-x>
- Mandic, D. P., Rehman, N. ur, Wu, Z., & Huang, N. E. (2013). Empirical Mode Decomposition-Based Time-Frequency Analysis of Multivariate Signals: The Power of Adaptive Data Analysis. *IEEE Signal Processing Magazine*, 30(6), 74–86. <http://doi.org/10.1109/MSP.2013.2267931>
- Manor, R., & Geva, A. B. (2015). Convolutional Neural Network for Multi-Category Rapid Serial Visual Presentation BCI. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 9. <http://doi.org/10.3389/fncom.2015.00146>
- Martínez-Lapiscina, E. H., Fraga-Pumar, E., Gabilondo, I., Martínez-Heras, E., Torres-Torres, R., Ortiz-Pérez, S., ... Villoslada, P. (2014). The multiple sclerosis visual pathway cohort: understanding neurodegeneration in MS. *BMC Research Notes*, 7(1), 910. <http://doi.org/10.1186/1756-0500-7-910>
- McCrum-Gardner, E. (2008). Which is the correct statistical test to use? *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(1), 38–41. <http://doi.org/10.1016/j.bjoms.2007.09.002>
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., ... Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 50(1), 121–7.
- Meigen, T., & Krämer, M. (2007). Optimizing electrode positions and analysis strategies for multifocal VEP recordings by ROC analysis. *Vision Research*, 47(11), 1445–1454. <http://doi.org/10.1016/j.visres.2007.01.026>
- Melia, U., Guaita, M., Vallverdú, M., Embid, C., Vilaseca, I., Salameiro, M., & Santamaria, J. (2015). Mutual information measures applied to EEG signals for sleepiness characterization. *Medical Engineering & Physics*, 37(3), 297–308. <http://doi.org/10.1016/j.medengphy.2015.01.002>
- Miguel-Jiménez, J. M. (2012). *Contribución al análisis de registros de electrorretinografía multifocal para detección precoz de glaucoma*. Universidad de Alcalá.
- Miguel-Jiménez, J. M., Blanco Velasco, R., Boquete Vazquez, L., Rodríguez Ascariz, J. M., & De la Villa Polo, P. (2008). Multifocal electroretinography, glaucoma diagnosis by means of the wavelet transform. In *2008 Canadian Conference on Electrical and Computer Engineering* (pp. 000867–000870). IEEE. <http://doi.org/10.1109/CCECE.2008.4564659>
- Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A., & Filippi, M. (2005). Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: Natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurology*. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70071-5](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70071-5)
- Moore, F., & Okuda, D. T. (2009). Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 73(20), 1714. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bd69a9>
- Mousa, M. F., Cubbidge, R. P., Al-Mansouri, F., & Bener, A. (2014). Evaluation of Hemifield Sector Analysis Protocol in Multifocal Visual Evoked Potential Objective Perimetry for the Diagnosis and Early Detection of Glaucomatous Field Defects. *Korean Journal of*

- Ophthalmology*, 28(1), 49. <http://doi.org/10.3341/kjo.2014.28.1.49>
- Müller, P. L., Meigen, T., Muller, P. L., & Meigen, T. (2016). M-sequences in ophthalmic electrophysiology. *Journal of Vision*, 16(1), 1–19. <http://doi.org/10.1167/16.1.15>.doi
- Multiple Sclerosis International Federation. (n.d.). *Atlas of Multiple Sclerosis 2013*.
- Nakamura, M., Ishikawa, K., Nagai, T., & Negi, A. (2011). Receiver-operating characteristic analysis of multifocal VEPs to diagnose and quantify glaucomatous functional damage. *Documenta Ophthalmologica*, 123(2), 93–108. <http://doi.org/10.1007/s10633-011-9285-y>
- Narayanan, D., Cheng, H., Tang, R. a, & Frishman, L. J. (2014). Reproducibility of multifocal visual evoked potential and traditional visual evoked potential in normal and multiple sclerosis eyes. *Documenta Ophthalmologica*. <http://doi.org/10.1007/s10633-014-9467-5>
- Nebbioso, M., Pecori-Giraldi, J., Steigerwalt, R., & Vingolo, E. (2013). Multifocal and pattern-reversal visual evoked potentials vs. automated perimetry frequency-doubling technology matrix in optic neuritis. *Indian Journal of Ophthalmology*, 61(2), 59. <http://doi.org/10.4103/0301-4738.99638>
- Nishida, S. M., Oliveira, F. A. K. de, & Troll, J. (n.d.). ¿Como funciona o corpo humano? Retrieved September 7, 2016, from http://www2.ibb.unesp.br/Museu_Escola/2_qualidade_vida_humana/Museu2_qualidade_corpo_sensorial_visao2.htm
- Odom, J. V., Bach, M., Brigell, M. G., Holder, G. E., McCulloch, D. L., Tormene, A. P., & Vaegan. (2010). ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Documenta Ophthalmologica*, 120(1), 111–9. <http://doi.org/10.1007/s10633-009-9195-4>
- Osborne, B. J., & Volpe, N. J. (2009). Optic neuritis and risk of MS: Differential diagnosis and management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 76(3), 181–190. <http://doi.org/10.3949/ccjm.76a.07268>
- Pachori, R. B., Avinash, P., Shashank, K., Sharma, R., & Acharya, U. R. (2015). Application of empirical mode decomposition for analysis of normal and diabetic RR-interval signals. *Expert Systems with Applications*, 42(9), 4567–4581. <http://doi.org/10.1016/j.eswa.2015.01.051>
- Parisi, V., Ziccardi, L., Stifano, G., Montrone, L., Gallinaro, G., & Falsini, B. (2010). Impact of regional retinal responses on cortical visually evoked responses: Multifocal ERGs and VEPs in the retinitis pigmentosa model. *Clinical Neurophysiology*, 121(3), 380–385. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.09.032>
- Park, S., Park, S. H., Chang, J. H., & Ohn, Y.-H. (2011). Study for Analysis of the Multifocal Visual Evoked Potential. *Korean Journal of Ophthalmology*, 25(5), 334. <http://doi.org/10.3341/kjo.2011.25.5.334>
- Pérez-Rico, C., Ayuso-Peralta, L., Rubio-Pérez, L., Roldán-Díaz, I., Arévalo-Serrano, J., Jiménez-Jurado, D., & Blanco, R. (2014). Evaluation of visual structural and functional factors that predict the development of multiple sclerosis in clinically isolated syndrome patients. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 55(10), 6127–31. <http://doi.org/10.1167/iovs.14-14807>

- Pieh, C., Hoffmann, M. B., & Bach, M. (2005). The influence of defocus on multifocal visual evoked potentials. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 243(1), 38–42. <http://doi.org/10.1007/s00417-004-0969-9>
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., ... Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2), 292–302. <http://doi.org/10.1002/ana.22366>
- Rodarte, C., Hood, D., Yang, E. B., Grippo, T. M., Greenstein, V. C., Liebmann, J. M., & Ritch, R. (2006). The effects of glaucoma on the latency of the multifocal visual evoked potential. *The British Journal of Ophthalmology*, 90(9), 1132–1136. <http://doi.org/10.1136/bjo.2006.095158>
- Ruseckaite, R., Maddess, T., Danta, G., Lueck, C. J., & James, A. C. (2005). Sparse multifocal stimuli for the detection of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 57(6), 904–913. <http://doi.org/10.1002/ana.20504>
- Sabeti, F., James, A. C., Essex, R. W., & Maddess, T. (2013). Dichoptic multifocal visual evoked potentials identify local retinal dysfunction in age-related macular degeneration. *Documenta Ophthalmologica*, 126(2), 125–36. <http://doi.org/10.1007/s10633-012-9366-6>
- Sen, P., Jayaraman, M., Gandhi, R., & Ravi, P. (2014). Multifocal visual evoked potential in optic neuritis, ischemic optic neuropathy and compressive optic neuropathy. *Indian Journal of Ophthalmology*, 62(3), 299. <http://doi.org/10.4103/0301-4738.118452>
- Sharma, R., & Pachori, R. B. (2015). Classification of epileptic seizures in EEG signals based on phase space representation of intrinsic mode functions. *Expert Systems with Applications*, 42(3), 1106–1117. <http://doi.org/10.1016/j.eswa.2014.08.030>
- Shimada, Y., Horiguchi, M., & Nakamura, A. (2005). Spatial and temporal properties of interocular timing differences in multifocal visual evoked potentials. *Vision Research*, 45(3), 365–371. <http://doi.org/10.1016/j.visres.2004.08.016>
- Sierra-Marcos, A., Mitjana, R., Castelló, J., Edo, M. C., Horga-Hernández, A., Tintoré, M., ... Montalban, X. (2010). [Demyelinating lesions as incidental findings in magnetic resonance imaging: a study of 11 cases with clinico-radiological follow-up and a review of the literature]. *Revista de Neurologia*, 51(3), 129–34.
- Sriram, P., Klistorner, A. I., Arvind, H., & Graham, S. L. (2012). Reproducibility of multifocal VEP latency using different stimulus presentations. *Documenta Ophthalmologica*, 125(1), 43–9. <http://doi.org/10.1007/s10633-012-9334-1>
- Sriram, P., Wang, C., Yiannikas, C., Garrick, R., Barnett, M. H., Parratt, J., ... Klistorner, A. I. (2014). Relationship between Optical Coherence Tomography and Electrophysiology of the Visual Pathway in Non-Optic Neuritis Eyes of Multiple Sclerosis Patients. *PLoS ONE*, 9(8), e102546. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0102546>
- Steinmetz, H., Fürst, G., & Meyer, B.-U. (1989). Craniocerebral topography within the international 10–20 system. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 72(6), 499–506. [http://doi.org/10.1016/0013-4694\(89\)90227-7](http://doi.org/10.1016/0013-4694(89)90227-7)
- Sutter, E. E. (1991). The Fast m-Transform: A Fast Computation of Cross-Correlations with Binary

- m-Sequences. *SIAM Journal on Computing*. <http://doi.org/10.1137/0220043>
- Tallantyre, E. C., Bø, L., Al-Rawashdeh, O., Owens, T., Polman, C. H., Lowe, J. S., & Evangelou, N. (2010). Clinico-pathological evidence that axonal loss underlies disability in progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 16(4), 406–11. <http://doi.org/10.1177/1352458510364992>
- Thie, J., Sriram, P., Klistorner, A., & Graham, S. L. (2012). Gaussian wavelet transform and classifier to reliably estimate latency of multifocal visual evoked potentials (mfVEP). *Vision Research*, 52(1), 79–87. <http://doi.org/10.1016/j.visres.2011.11.002>
- Vergallo, P., Lay-Ekuakille, a., Giannoccaro, N. I., Trabacca, a., Labate, D., Morabito, F. C., ... Bhateja, V. (2014). Identification of Visual Evoked Potentials in EEG detection by empirical mode decomposition. *2014 IEEE 11th International Multi-Conference on Systems, Signals and Devices, SSD 2014*, 1–5. <http://doi.org/10.1109/SSD.2014.6808848>
- Villoslada, P. (Ed.). (2010). *Esclerosis Múltiple* (Marge Médi). Barcelona.
- Vision Problems : National Multiple Sclerosis Society. (n.d.). Retrieved February 10, 2016, from [http://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/Clinically-Isolated-Syndrome-\(CIS\)](http://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/Clinically-Isolated-Syndrome-(CIS))
- Wang, D., Miao, D., & Xie, C. (2011). Best basis-based wavelet packet entropy feature extraction and hierarchical EEG classification for epileptic detection. *Expert Systems with Applications*, 38(11), 14314–14320. <http://doi.org/10.1016/j.eswa.2011.05.096>
- Wolff, B. E., Bearse, M. a, Schneck, M. E., Barez, S., & Adams, A. J. (2010). Multifocal VEP (mfVEP) reveals abnormal neuronal delays in diabetes. *Documenta Ophthalmologica*, 121(3), 189–196. <http://doi.org/10.1007/s10633-010-9245-y>
- Yang, E. B., Hood, D., Rodarte, C., Zhang, X., Odel, J. G., & Behrens, M. M. (2007). Improvement in conduction velocity after optic neuritis measured with the multifocal VEP. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(2), 692–698. <http://doi.org/10.1167/iovs.06-0475>
- Ying, J., Zhou, D., Lin, K., & Gao, X. (2015). Network Analysis of Functional Brain Connectivity Driven by Gamma-Band Auditory Steady-State Response in Auditory Hallucinations. *Journal of Medical and Biological Engineering*, 35(1), 45–51. <http://doi.org/10.1007/s40846-015-0004-0>
- Yu, A. L.-H. (2005). *Studying the L- and M-cone ratios by the multifocal visual evoked potential*. Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen.
- Zhang, X., & Hood, D. (2004). Increasing the sensitivity of the multifocal visual evoked potential (mfVEP) technique: incorporating information from higher order kernels using a principal component analysis method. *Documenta Ophthalmologica*, 108(3), 211–22.
- Zhang, X., & Hood, D. C. (2004). A principal component analysis of multifocal pattern reversal VEP. *Journal of Vision*, 4(1), 4–4. <http://doi.org/10.1167/4.1.4>
- Zhang, X., Hood, D., Chen, C. S., & Hong, J. E. (2002). A signal-to-noise analysis of multifocal VEP responses: An objective definition for poor records. *Documenta Ophthalmologica*, 104(3), 287–302. <http://doi.org/10.1023/A:1015220501743>

